

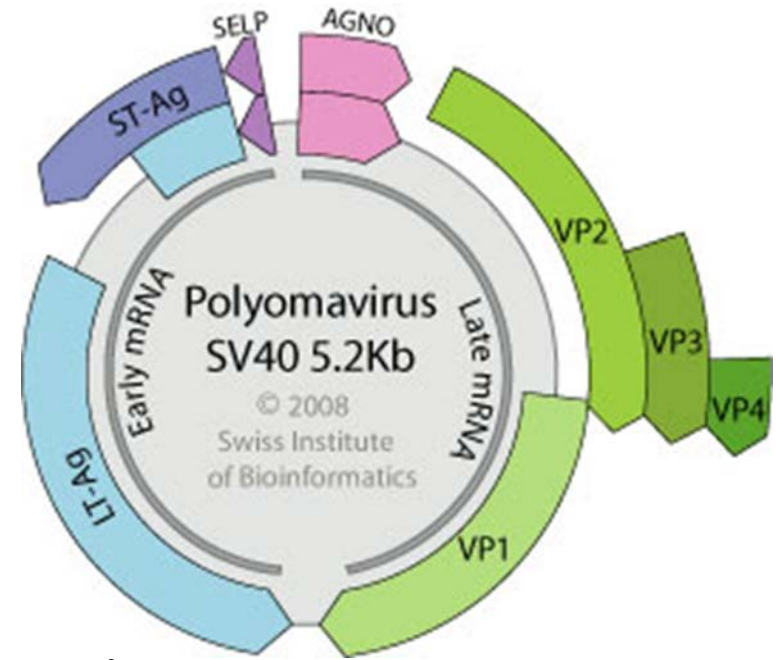
POLYOMA

25. ULUSAL PATOLOJİ VE SİTOPATOLOJİ KONGRESİ

EKİM 2015

BURSA

MEHTAT ÜNLÜ



- 5300 gen çifti
- Kapsülsüz
- Çift zincirli
- DNA virüsü
- İnsanda en sık BK...JC....SV40 suşları patojen
- Her yerde var
- İmmunkomponentlerde önemi yok
- Nefropatoloji açısından bizi en çok ilgilendiren PVN var mı/Yok mu?
- Bunun en kolay yolu ve ilk adımı idrarda decoy?

- İlk kez Sudan'lı bir renal Tx olgusunda üreteral stenozis sonucu Gardner ve ark. Tanımlandı
- BKN ise 1978'de Mackenzie ve ark. Tanımlandı
- BKN'i 1980'lerde çok nadir. 90'ların ortasında Tacrolimus ve Mycophenolate mofetil kullanımı ile birlikte dramatik artış.

- İlk enfeksiyondan sonra (çocukluta ÜSYE) virüs tübül epitel hücrelerinde ve ürotelyal hücrelerde latent kalır.
- Toplumun %80-90'ında BKV Ab'ları saptanabilir.
- Sağlıklı kişide İmmünsüpresyonda hafif zafiyet durumunda bile geçici, asemptomatik ve kendi kendini sınırlayan aktivasyonlar olabilir.
- **Reaktivasyonda misafir virüsü reaktive olan ürotelyal hücreler “decoy hücresi” olarak idrara dökülür (Tüm idrar spesmenlerinin %0.5-0.6'sı)**

Reaktivasyon ve decoy hücreleri **böbrek fonksiyon bozukluğu olmadığı müddetçe** PVN anlamına gelmez

- Gebelerde %3
- Kanser hastalarında %13
- Diyabetlilerde %3
- Sağlıklı renal allograftta %23
- Pankreas alıcılarda %13
- (Tüm idrar spesmenlerinin %0.5-0.6'sı)

Decoy prevalansı

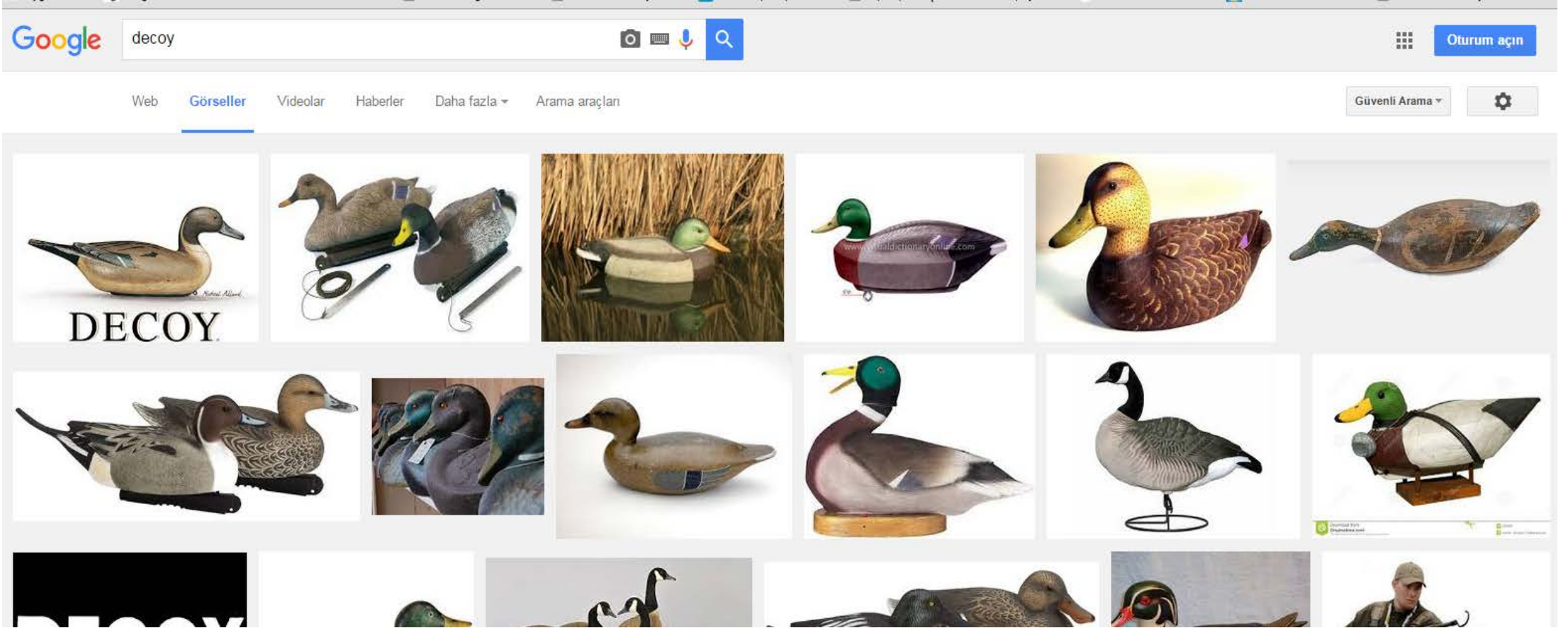
Tehlike, sahtekar (isim)

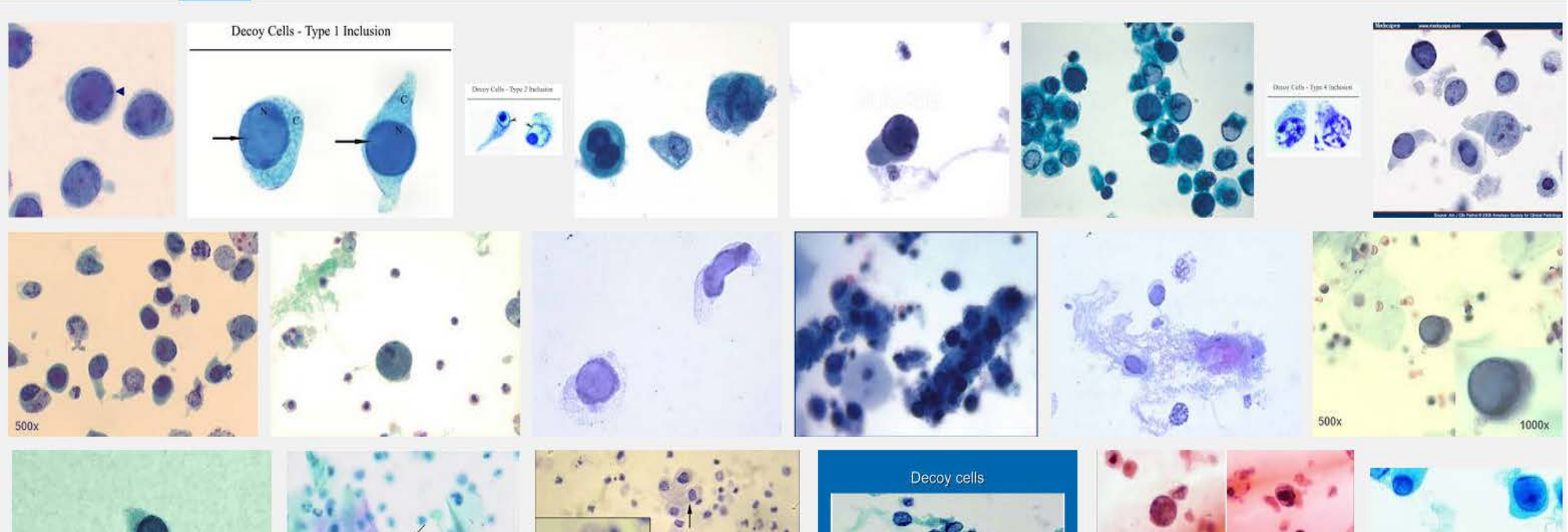
Tuzak, yem (özellikle balık için)

Cazibesi ile yem olarak tuzağa düşürmek

Kuş vb yakalamak için oluşturulmuş gölet gibi kapalı yer

Askeri düşmanı aldatmak, dikkatini dağıtmak için tasarlanmış tuzak





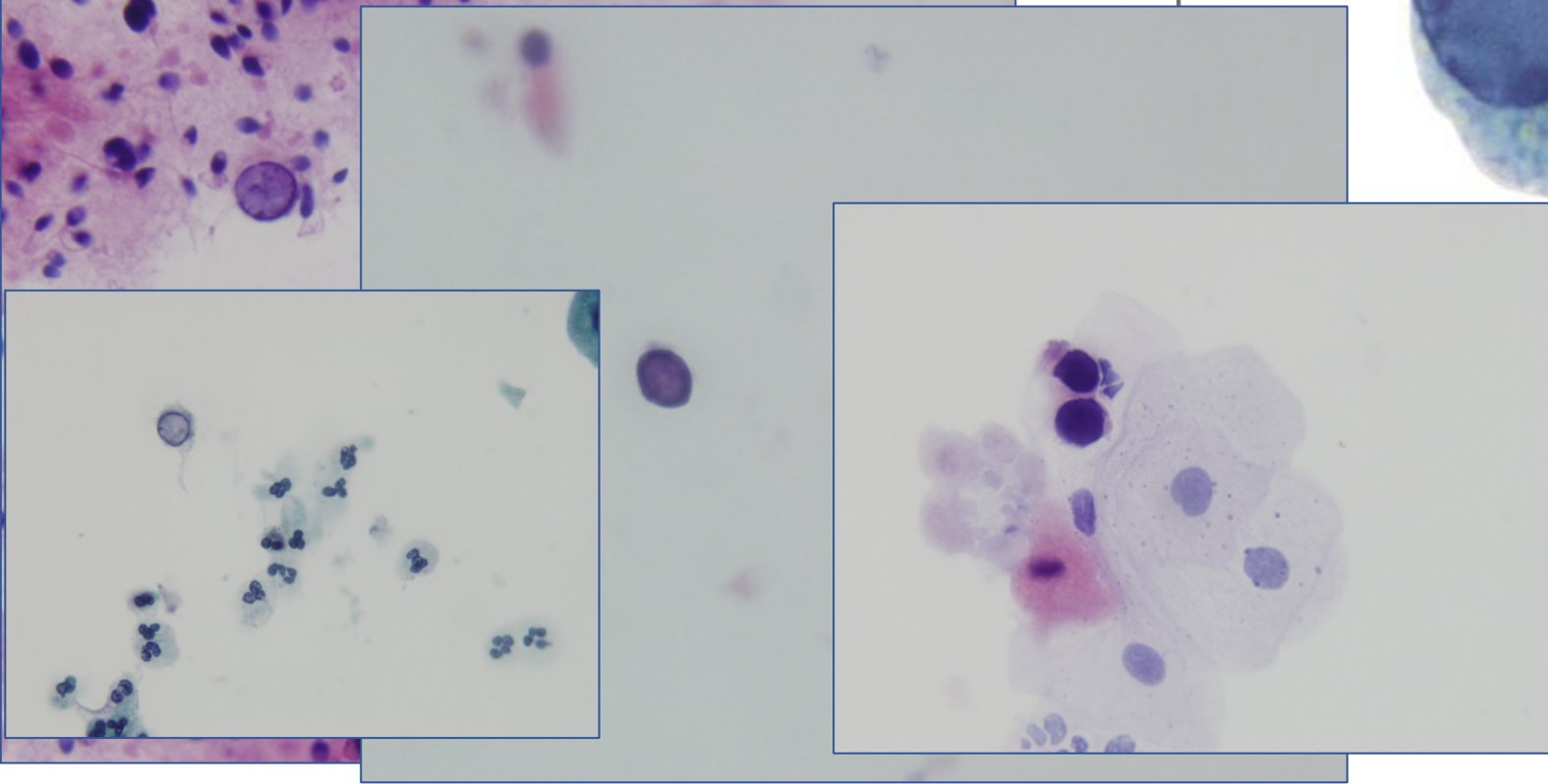
“decoy hücresi” intranükleer inklüzyon içeren epitelyal hücreler.

- **Decoyların** büyük kısmı **BK** virüs antijeni içerir (Nadiren JC/Adenovirüs)
- Viral replikasyon ve matürasyonun farklı evrelerine göre 4 tip decoy
- Aynı örnekte hibrid/farklı formlar bulunabilir.
- Sitoplazmik inklüzyon yapmaz

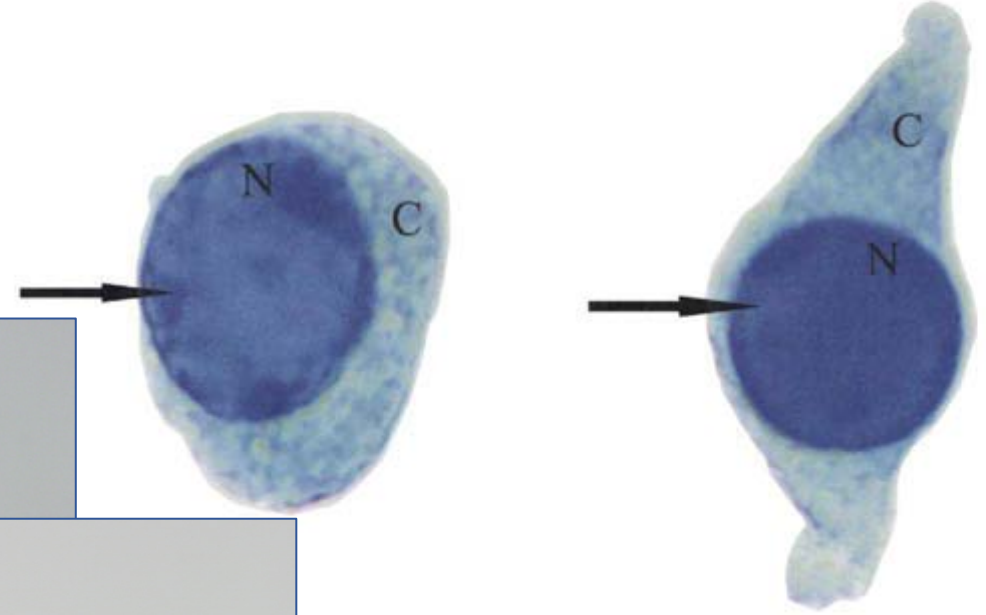
Tip I

En sık form

- Geniş, Homojen
Amorf, bazofilik buzlu cam benzeri
intranükleer inklüzyon
- Çevresinde kromatin
kondansasyonundan oluşan rim



Decoy Cells - Type 1 Inclusion

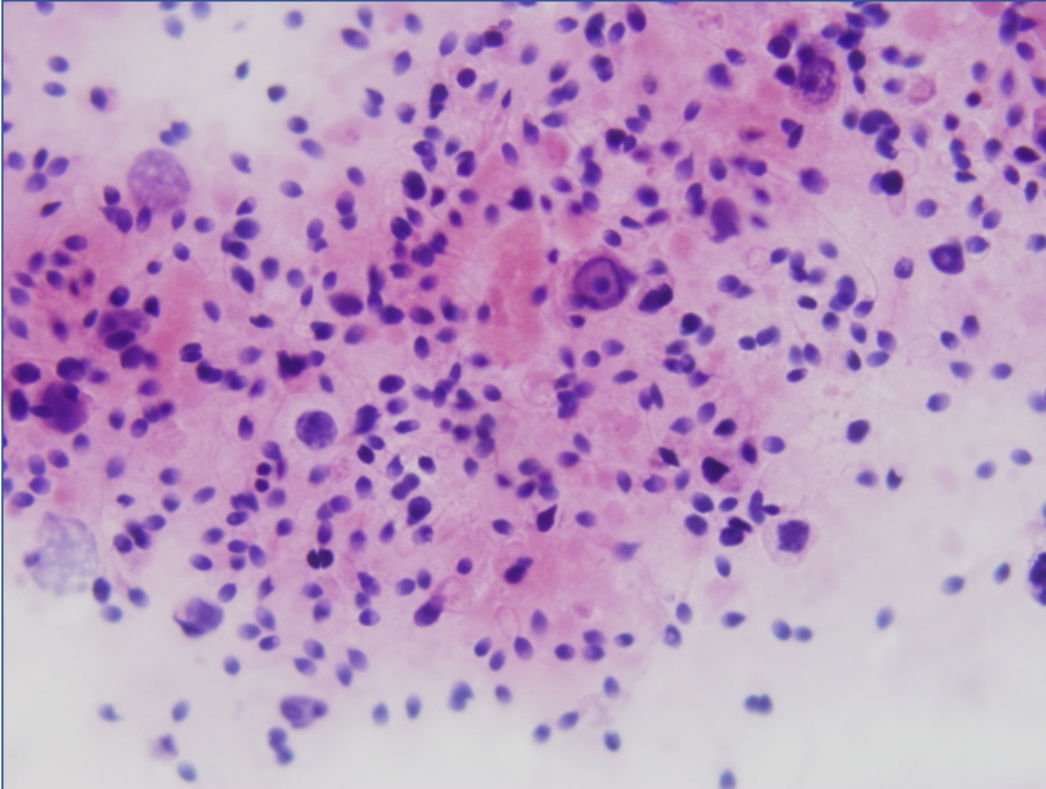


Urine Cytology Findings of Polyomavirus Infections
Harsharan K. Singh, Lukas Bubendorf, Michael J. Mihatsch,
Cinthia B. Drachenberg and Volker Nিকেleit

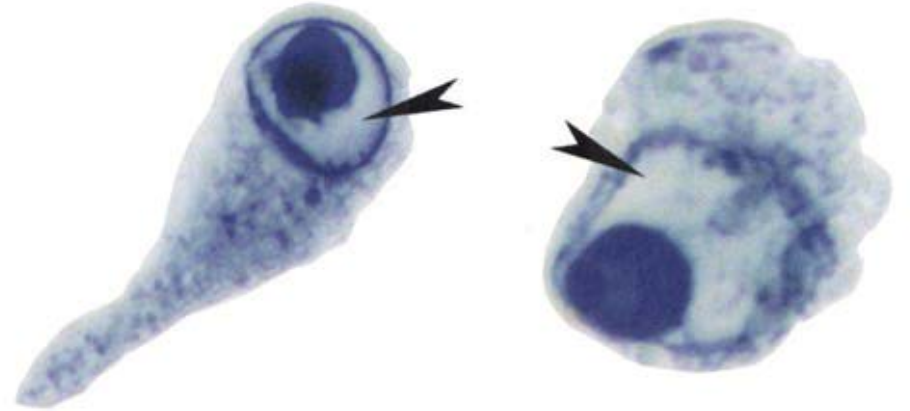
Tip II

Nadir

Granüler intanükleer inklüzyon ve çevresinde inkomplet halo (CMV-like)



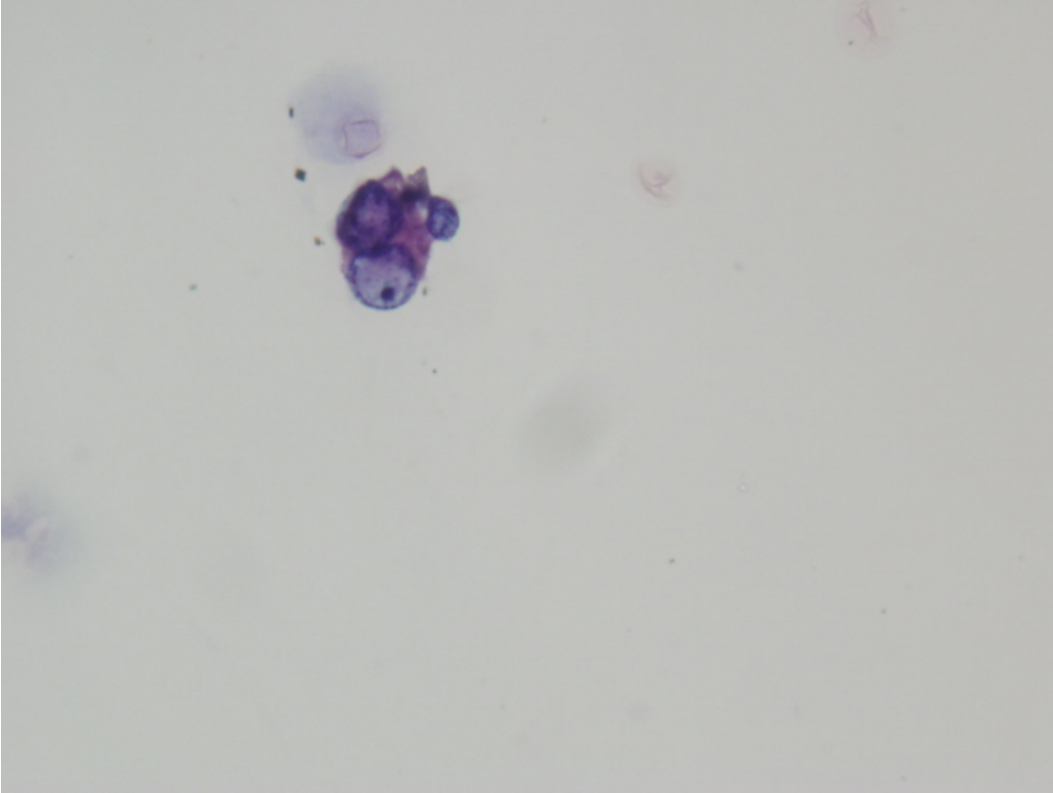
Decoy Cells - Type 2 Inclusion



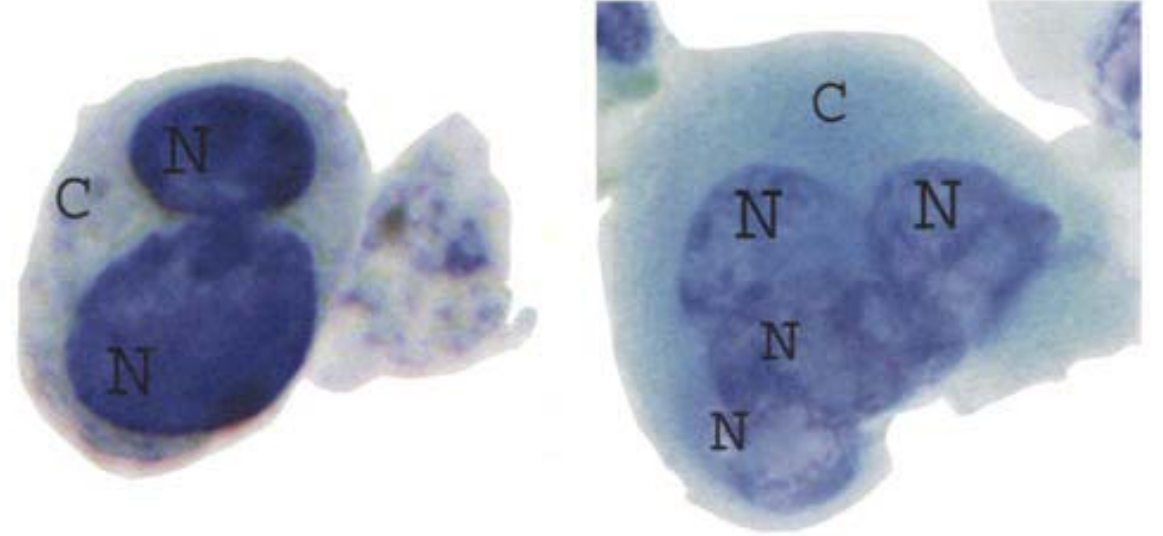
Tip III

Nadir

İnce Granüler kromatinli,
halosuz, bazen multinükleer



Decoy Cells Type 3 Inclusion



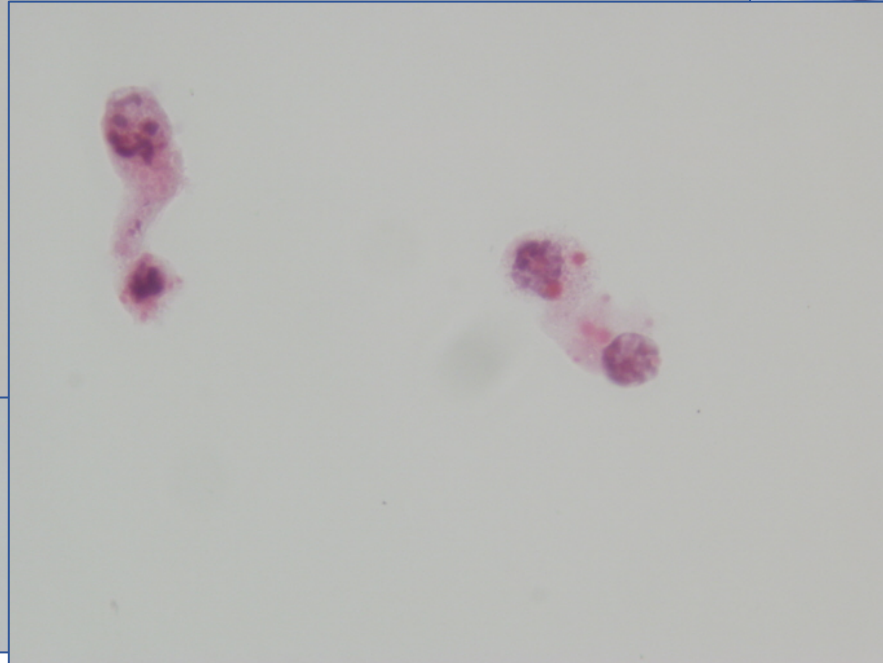
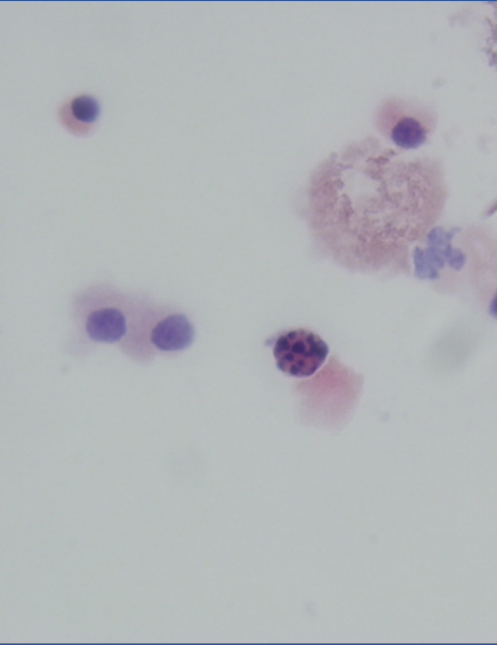
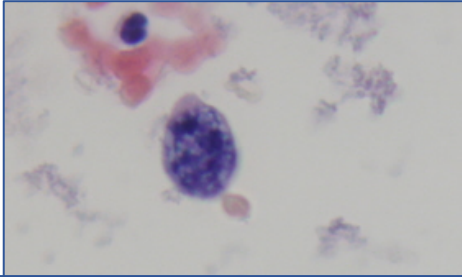
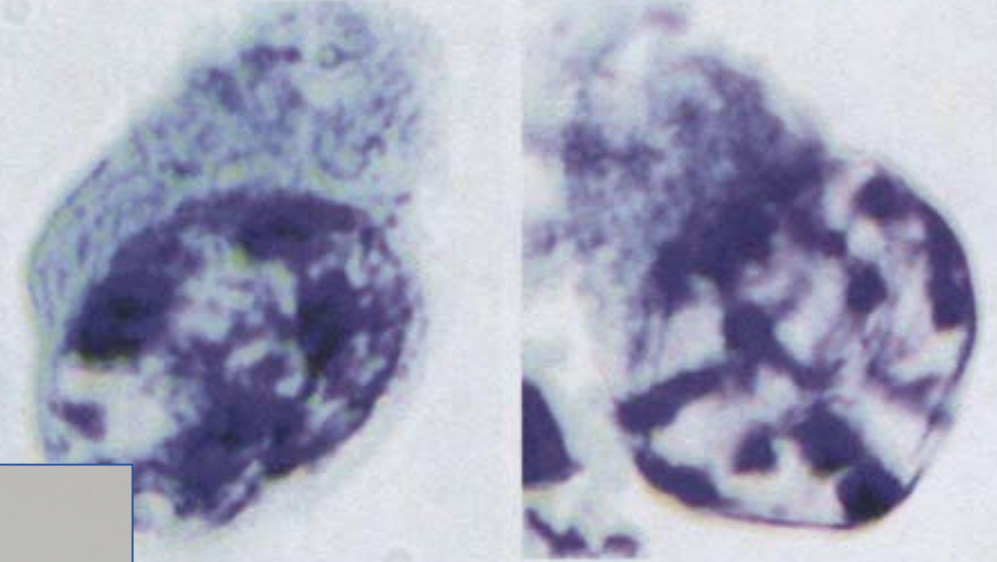
Tip IV

Veziküler varyant

Geç evre inklüzyonu

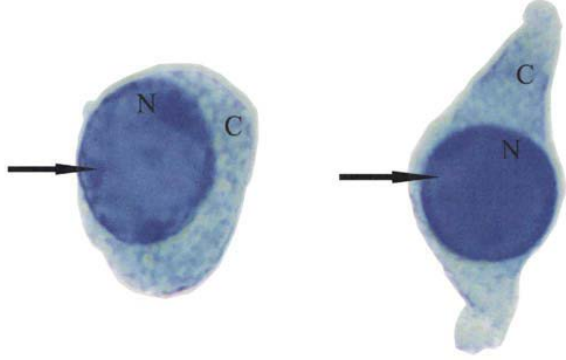
Koss "empty post-inklüzyon stage"

Decoy Cells - Type 4 Inclusion

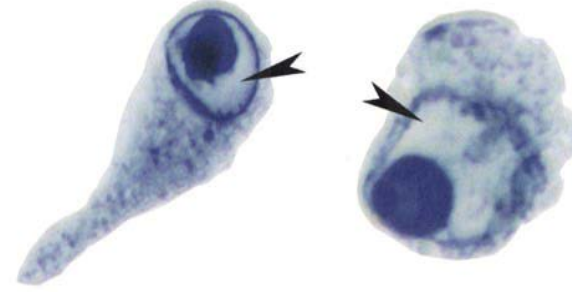


1 ve 2 kolay tanınır

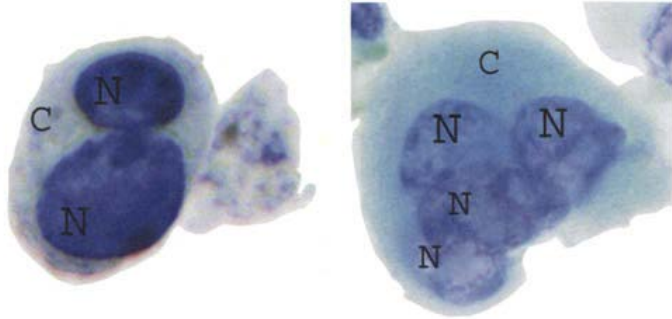
Decoy Cells - Type 1 Inclusion



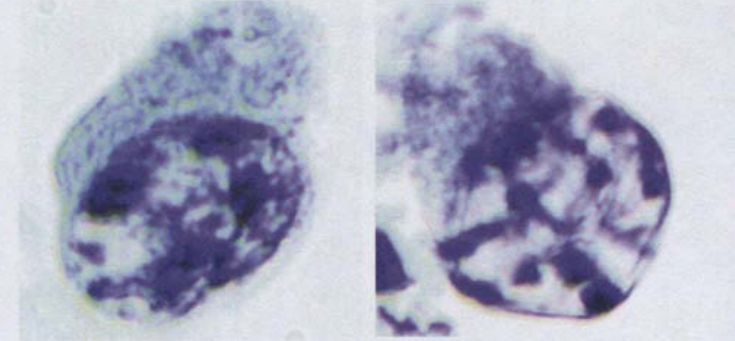
Decoy Cells - Type 2 Inclusion



Decoy Cells Type 3 Inclusion



Decoy Cells - Type 4 Inclusion



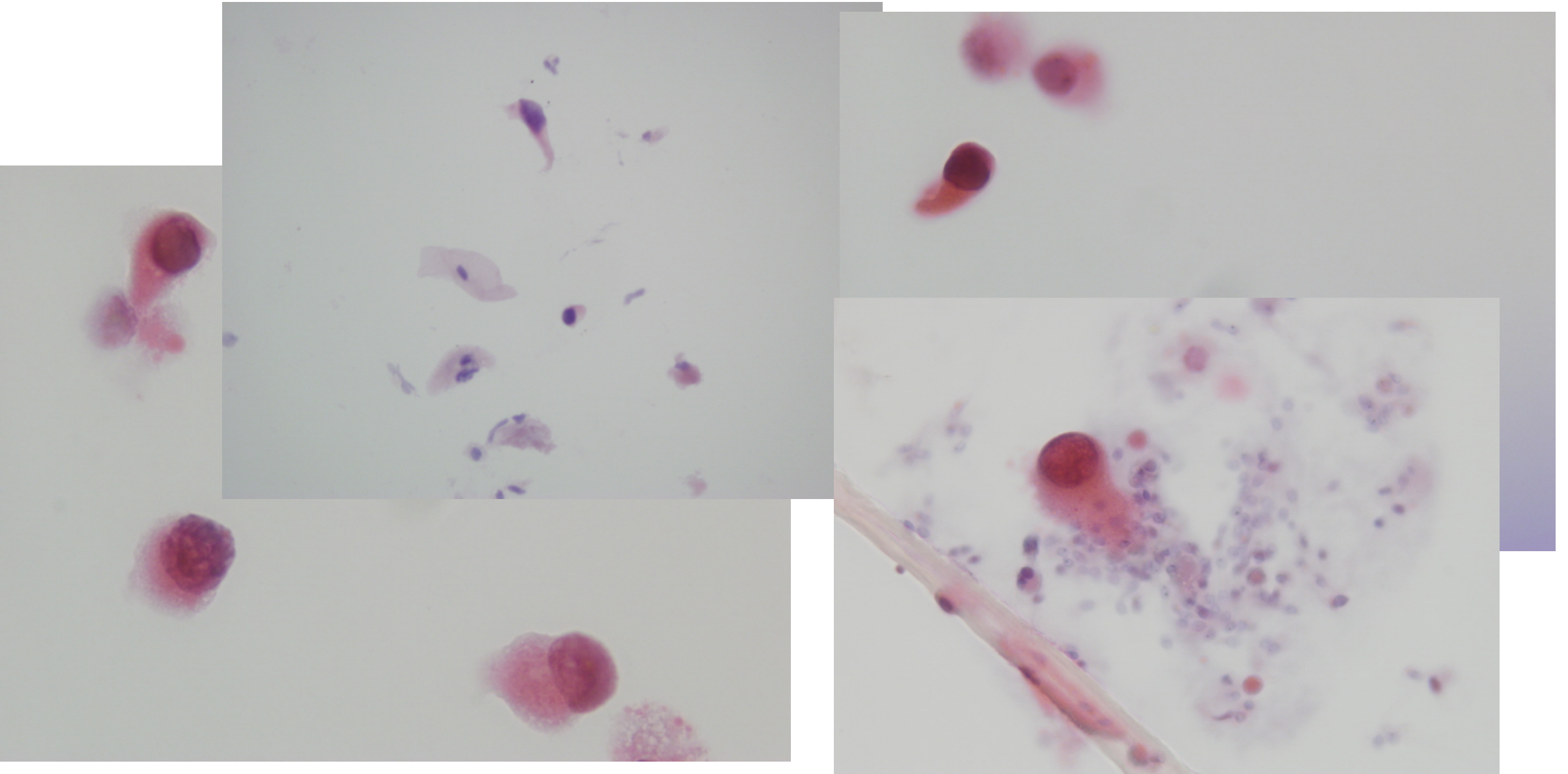
Dağınık virionlar

Kristaloid agregat oluşturanlar

3 ve IV tübüler zedelenme, rejenerasyon / malignite ile karışır.

Urine Cytology Findings of Polyomavirus Infections
Harsharan K. Singh, Lukas Bubendorf, Michael J. Mihatsch,
Cynthia B. Drachenberg and Volker Nickenleit

- Çoğu hücrede nükleer değişiklikler yanısıra eksantrik sitoplazma izlenebilir. (Kuyruk gibi) “comet cells” (Kornet/kuyruklu yıldız)



- Renal Tx

- %23-30 virüri → Viral reaktivasyonda ilk basamak
- %13-20 viremi → Virüriyi takiben (asendan !)
- %1-8 BKN → 6-12 haftalık pencere döneminden sonra



**Geç evre tanıda
allograft kaybı %50-80**



Hedef Erken tanı ! Tedaviye
yanıt çok daha iyi

Orta akım idrar sitolojisinde decoy

Çoğu merkezde ilk tercih

Sensitivitesi %99, spesifitesi %95 BKN için

İdrar PCR Viral DNA analizi

Kontaminasyon vb teknik nedenlerle çok tercih edilmiyor

Plazma PCR DNA analizi

Çoğu merkezde decoy (+) ise 2. tercih

ml'de 10.000 kopyayı aşıyor ise DNA, BKN için yüksek risk

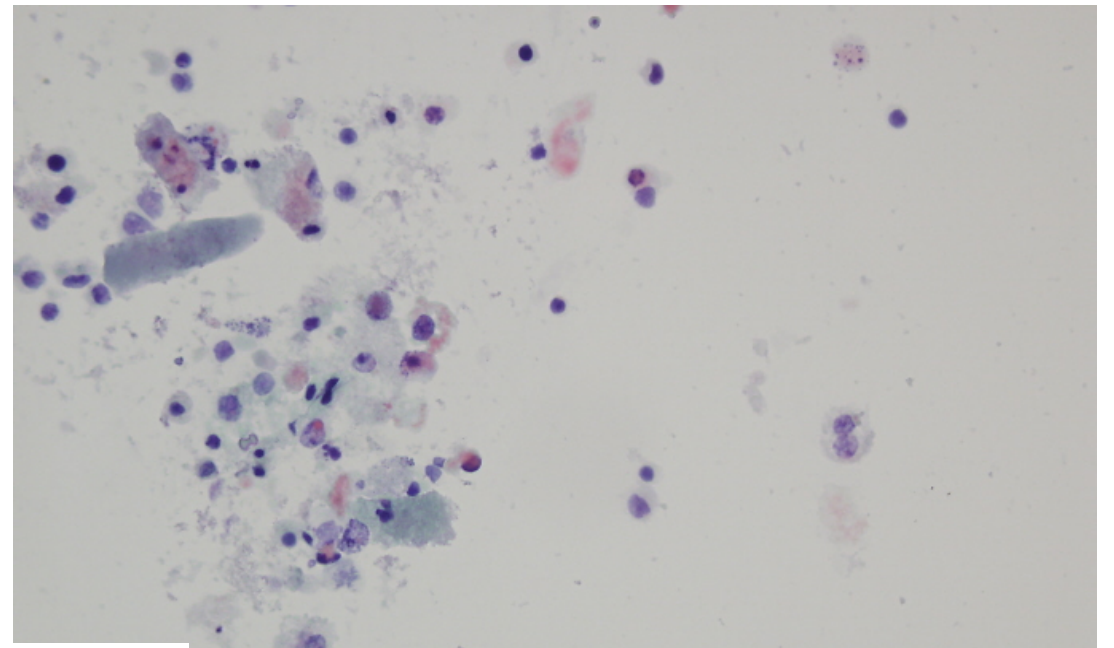
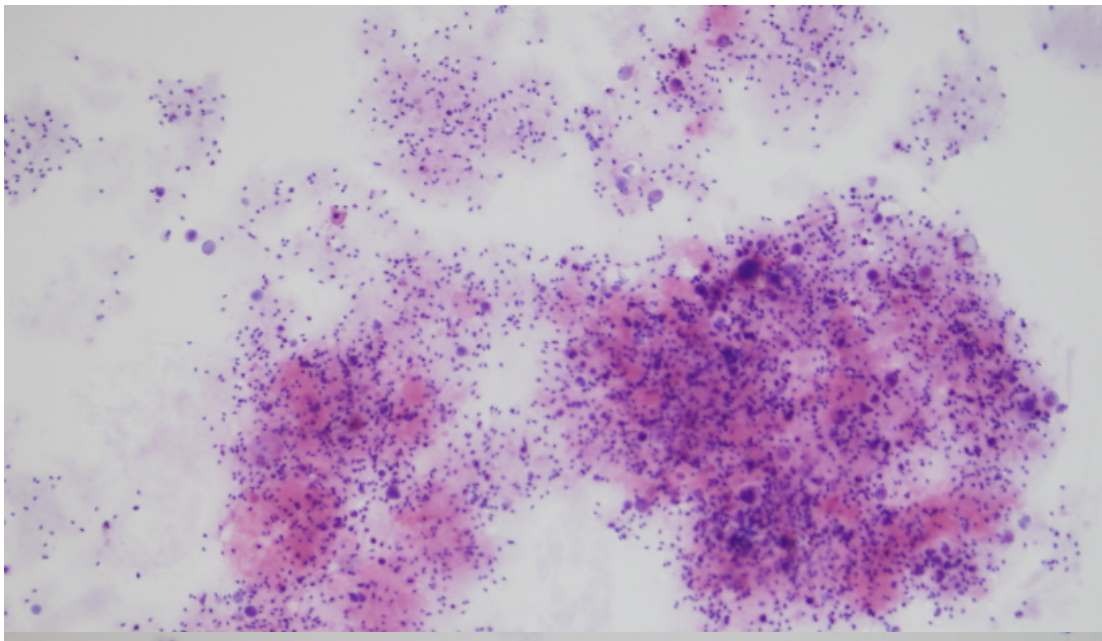
Pozitif prediktif değeri %80

Yüksek sayıda decoy'un

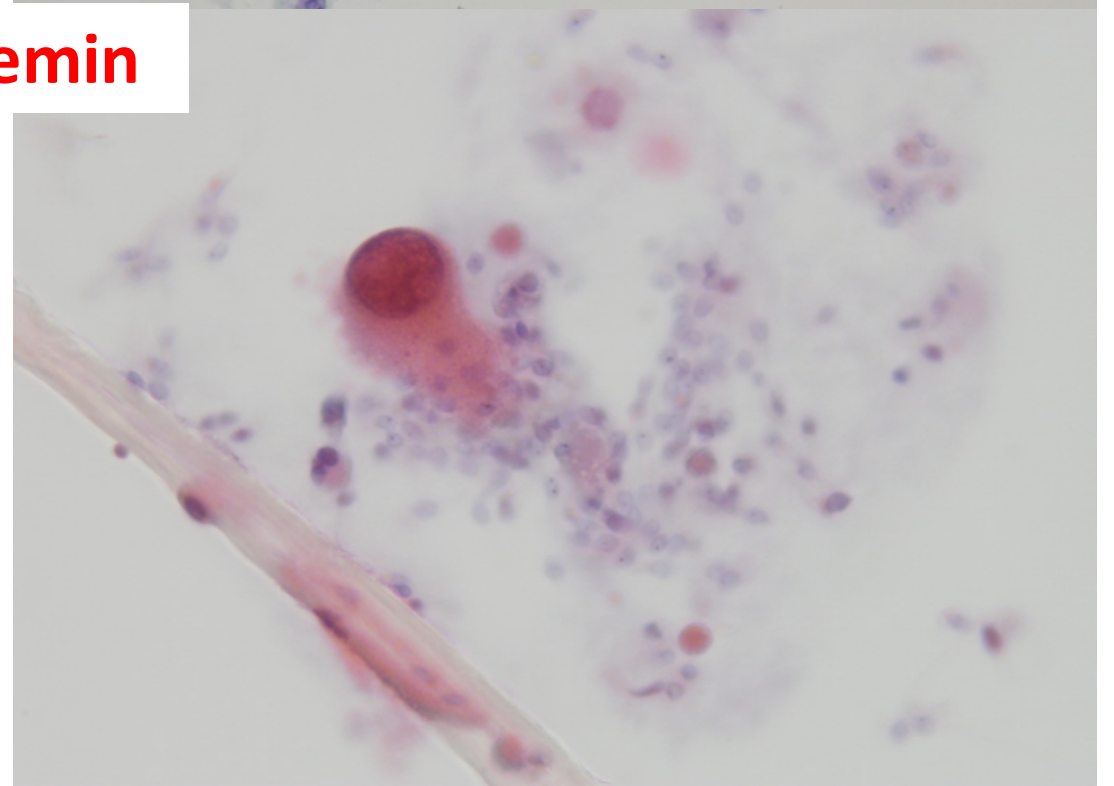
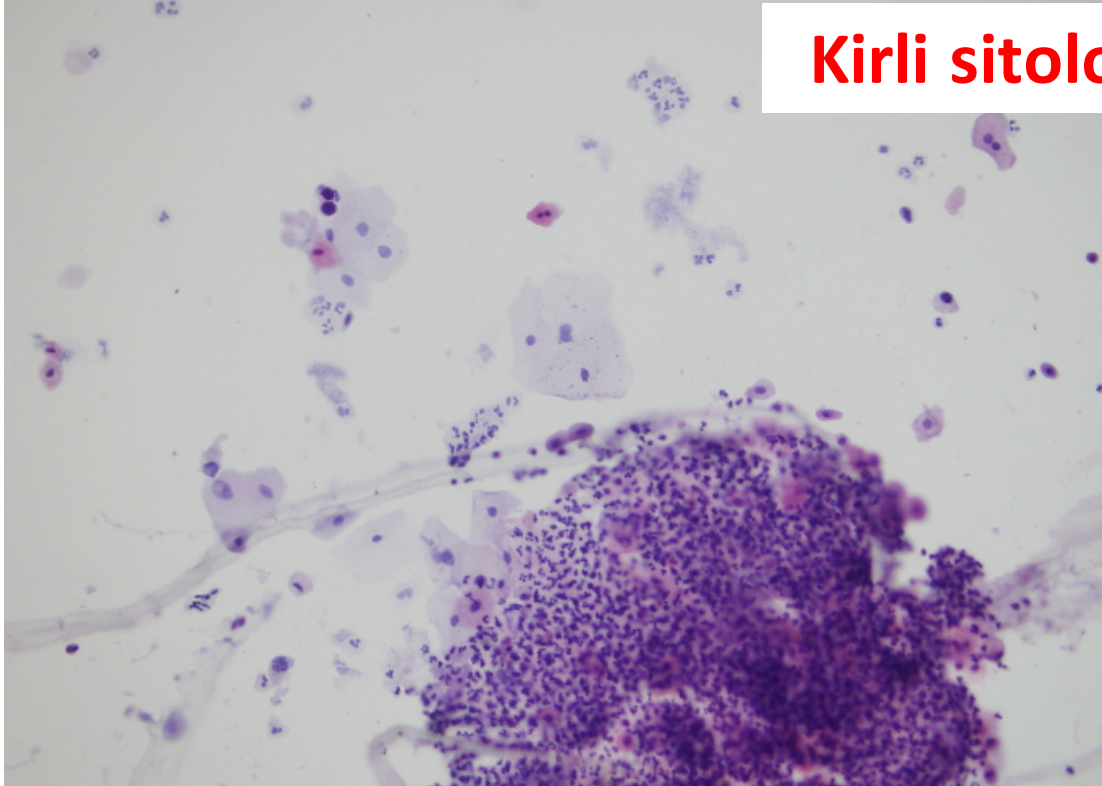
- *Yaymada 5 hc/10 BB (Nephrol Dial Transplant 2000,15(3):324-332)*
- *Sitospinde 10 hc/1 preparat (Hum Pathol 1999; 30(8):970-977)*
- BKN için pozitif prediktif değeri %27 ve %99 negatif prediktif değere sahip

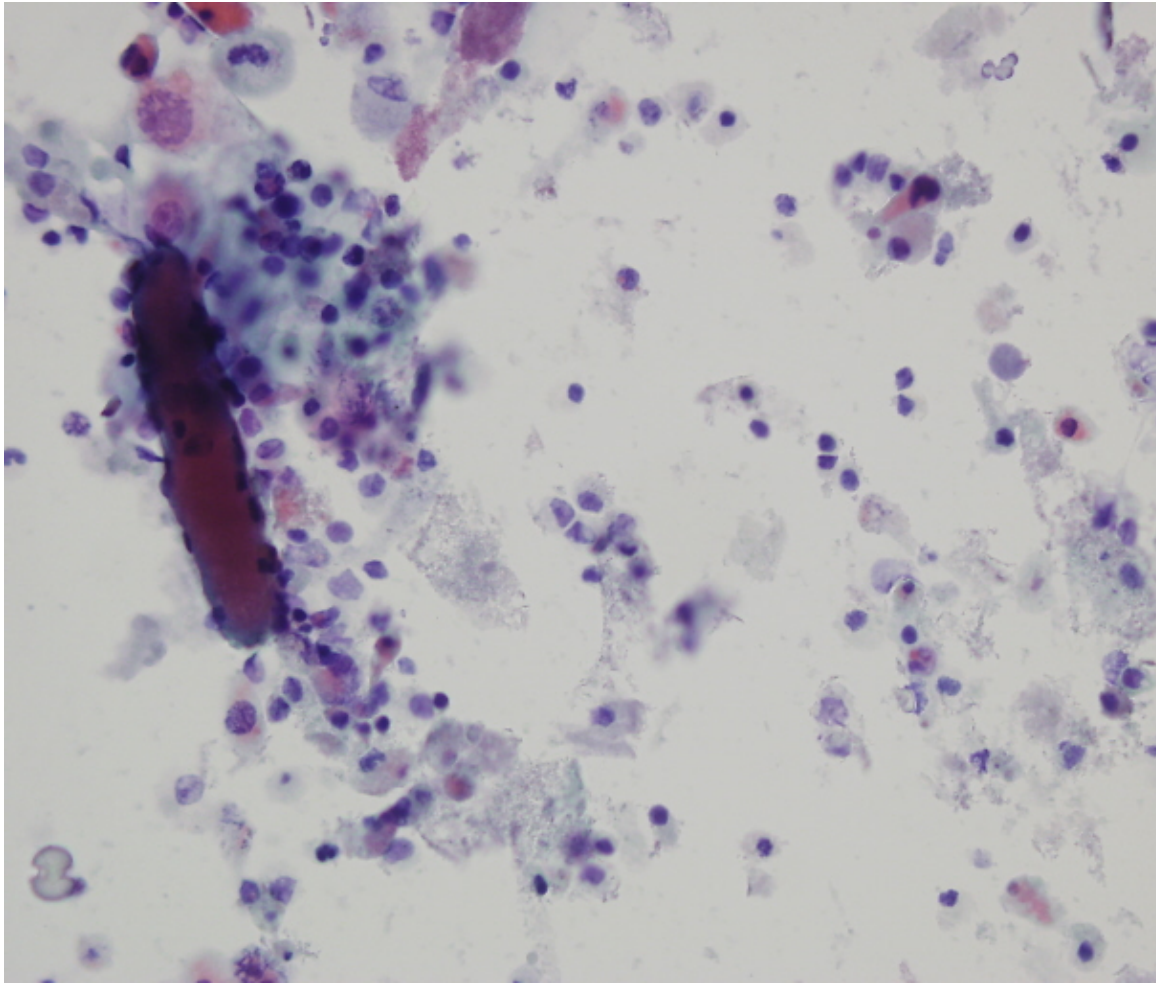
%90'lara
çekilebilir

decoy yoksa BKN yok



Kirli sitolojik zemin

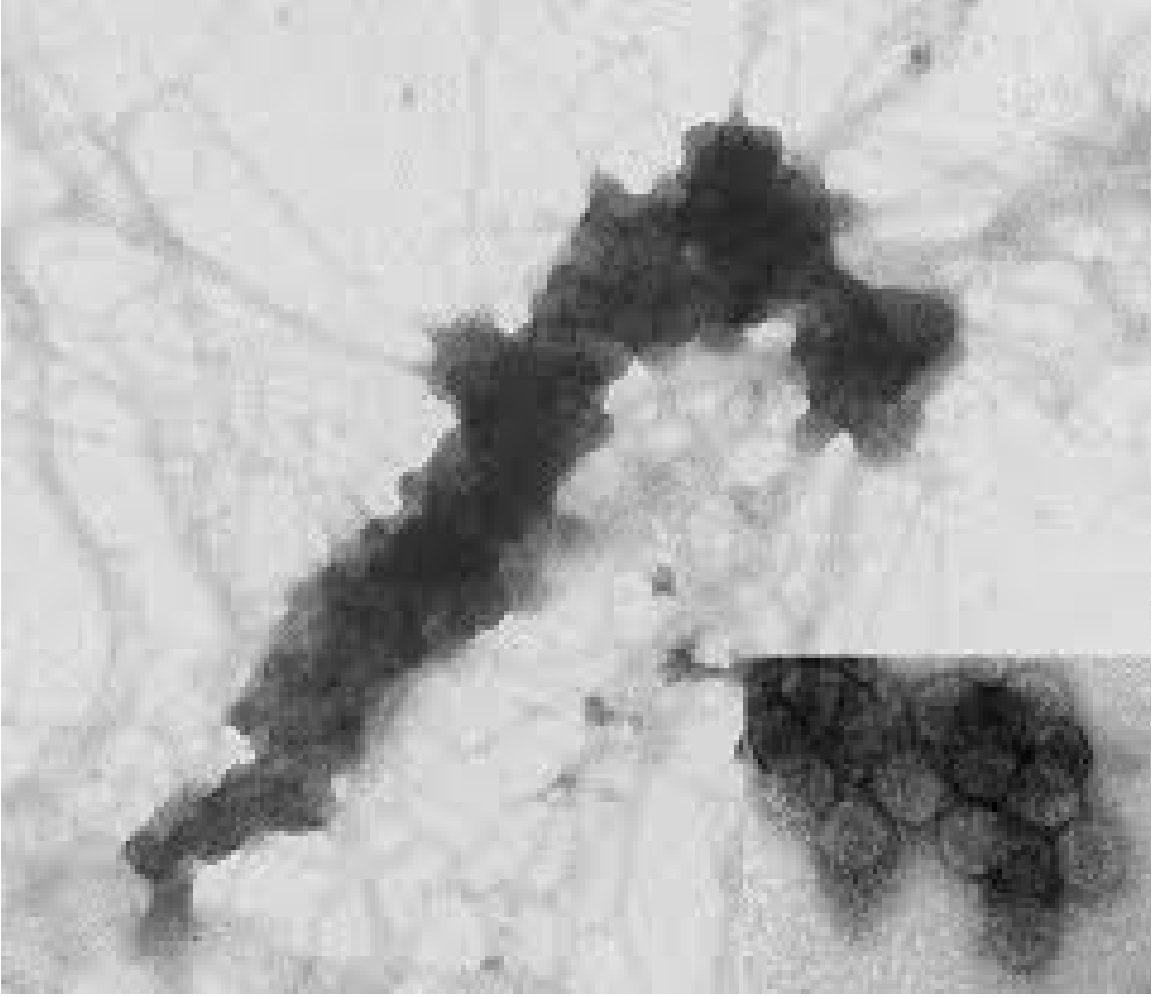




Decoy hücre kastları
renal hasar için
patognomonik

- Allograft disfonksiyon varlığında decoy görülmesi
- 6 haftayı geçen uzamış decoy varlığı

- EM'de negatif boyanan virionlar 3 boyutlu küme oluşturur (Haufen)

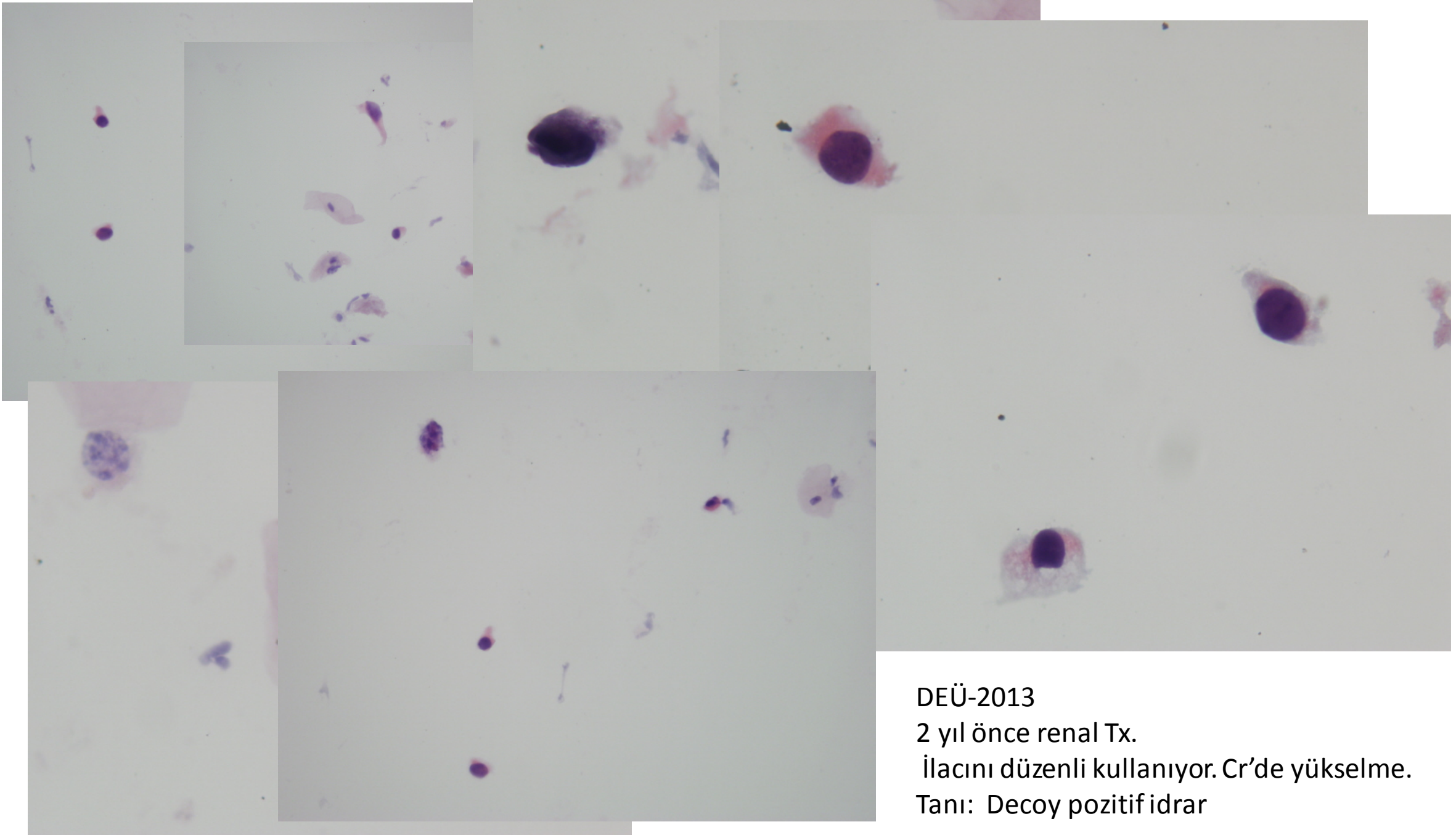


(+) Prediktif değeri %95

(-) prediktif değeri %98

Bazı yazarlar Haufen'i daha çok öneriyor





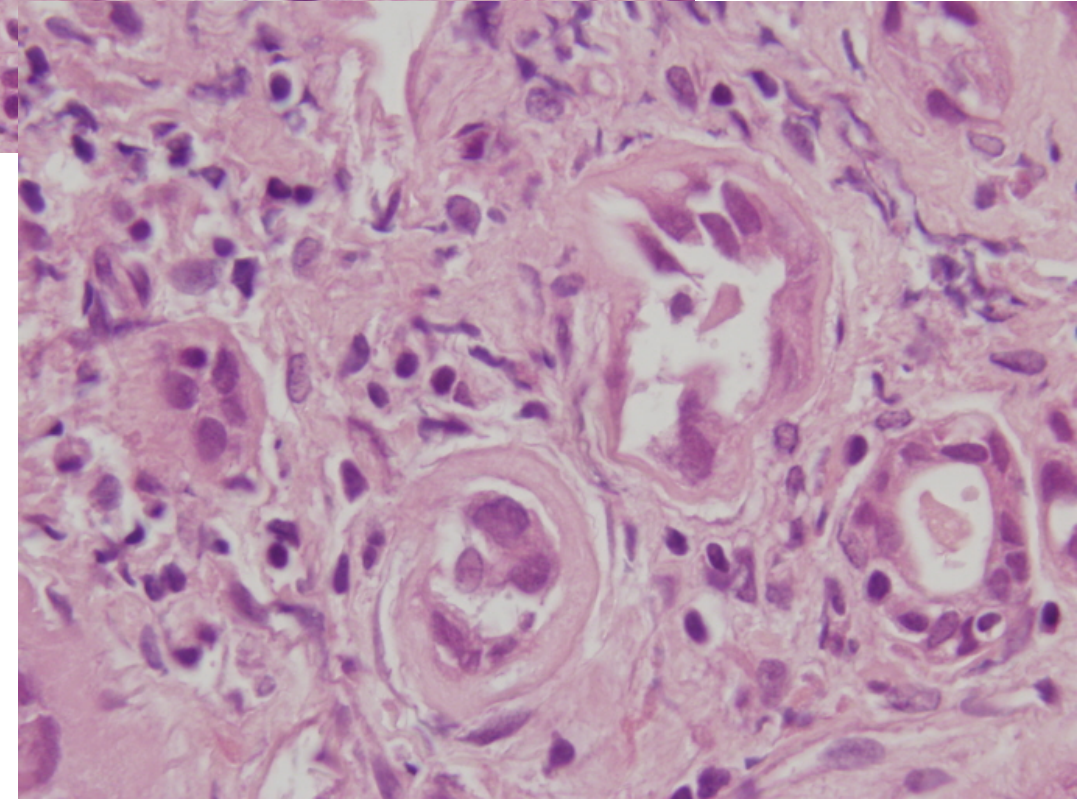
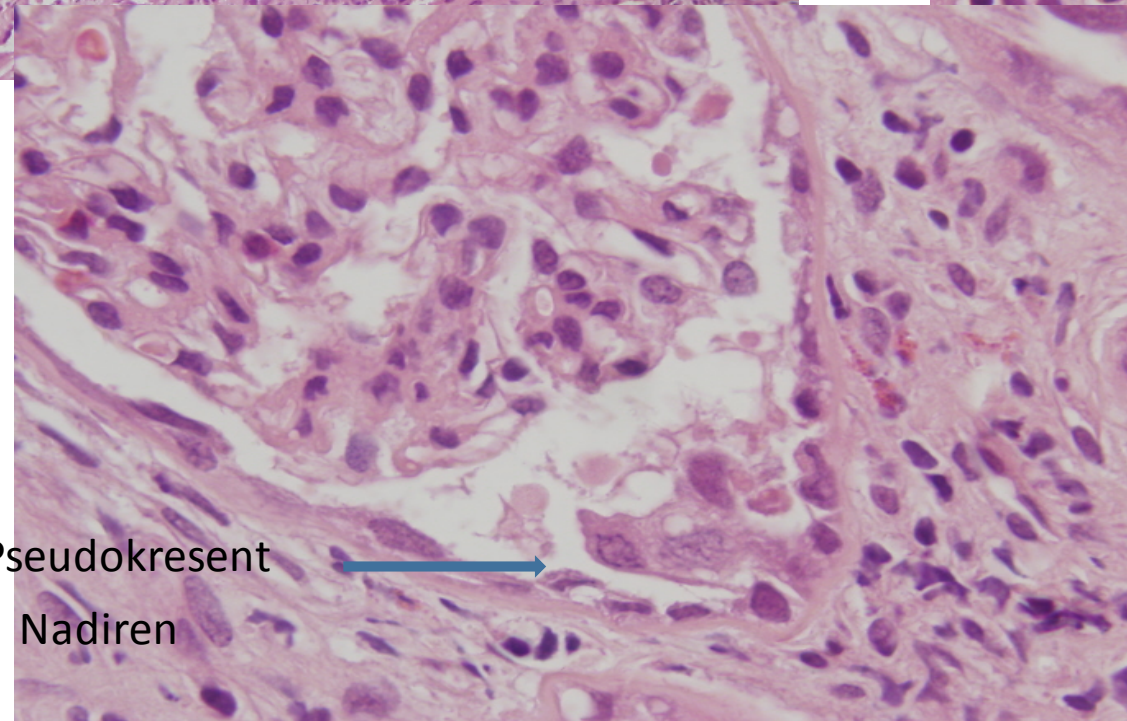
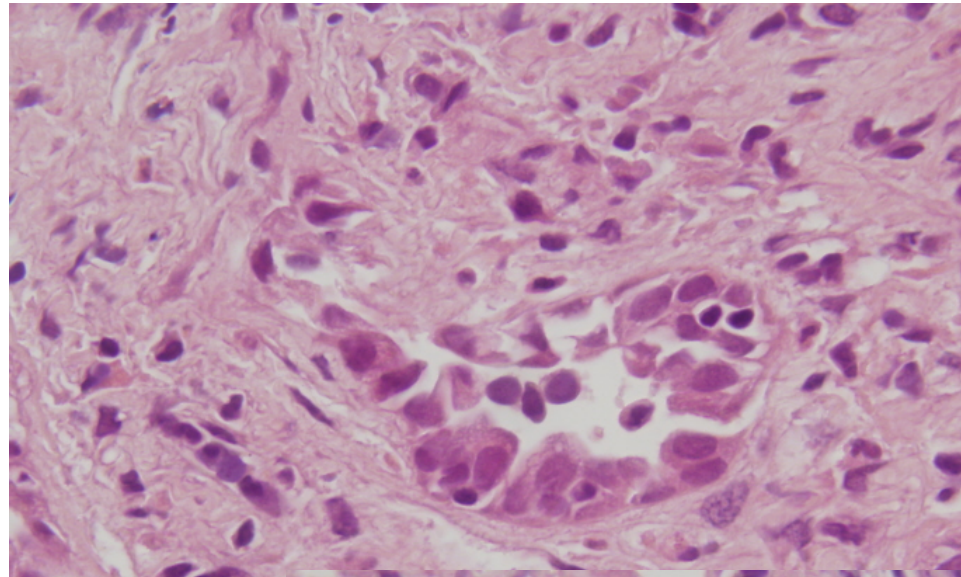
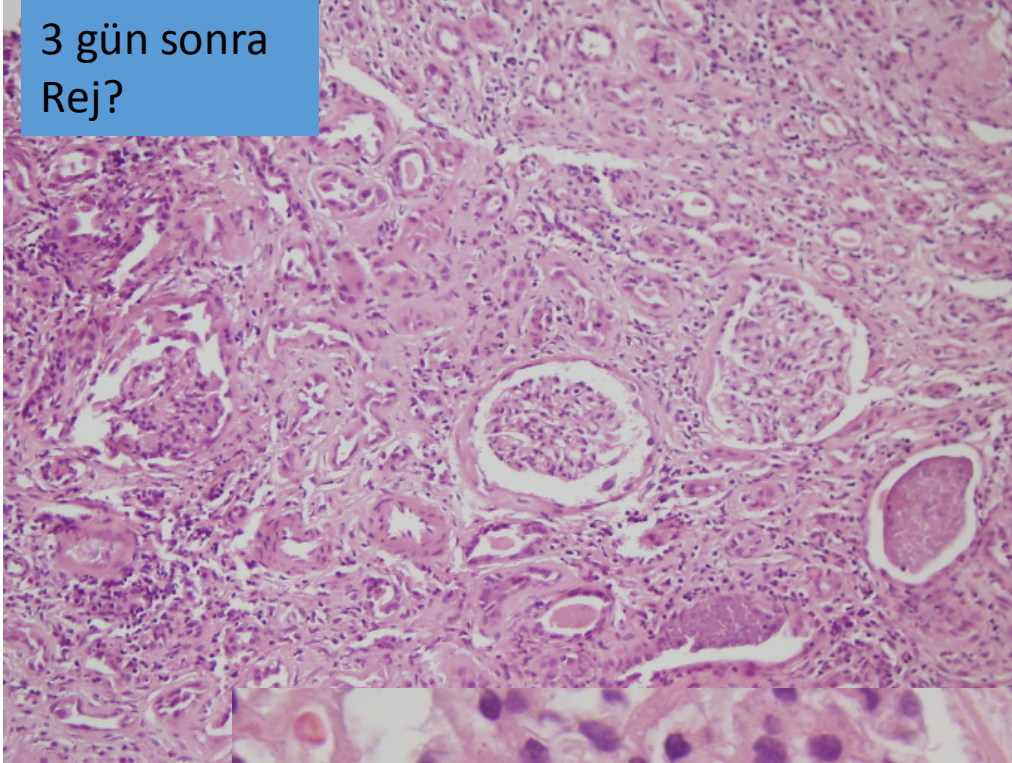
DEÜ-2013

2 yıl önce renal Tx.

İlacını düzenli kullanıyor. Cr'de yükselme.

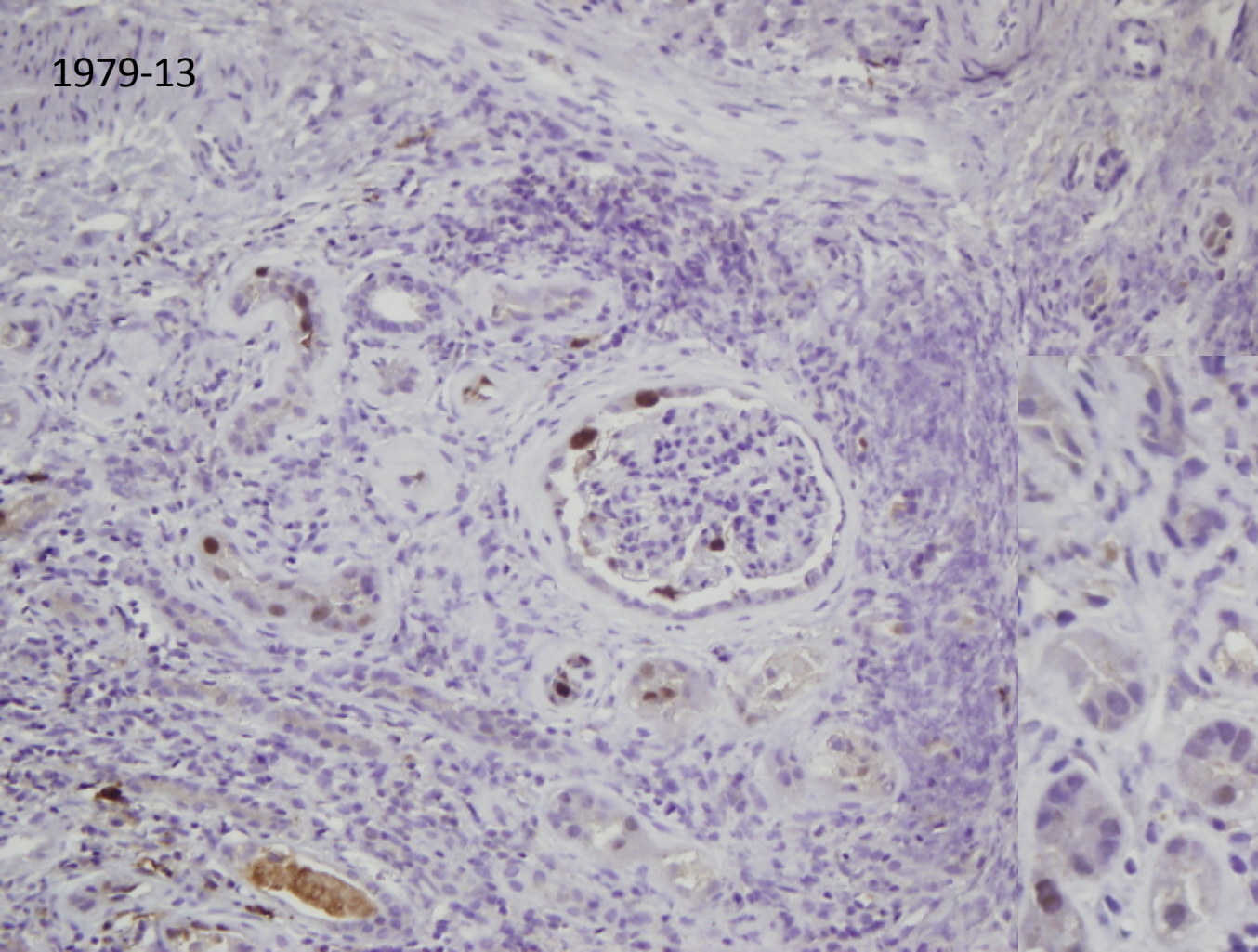
Tanı: Decoy pozitif idrar

3 gün sonra
Rej?

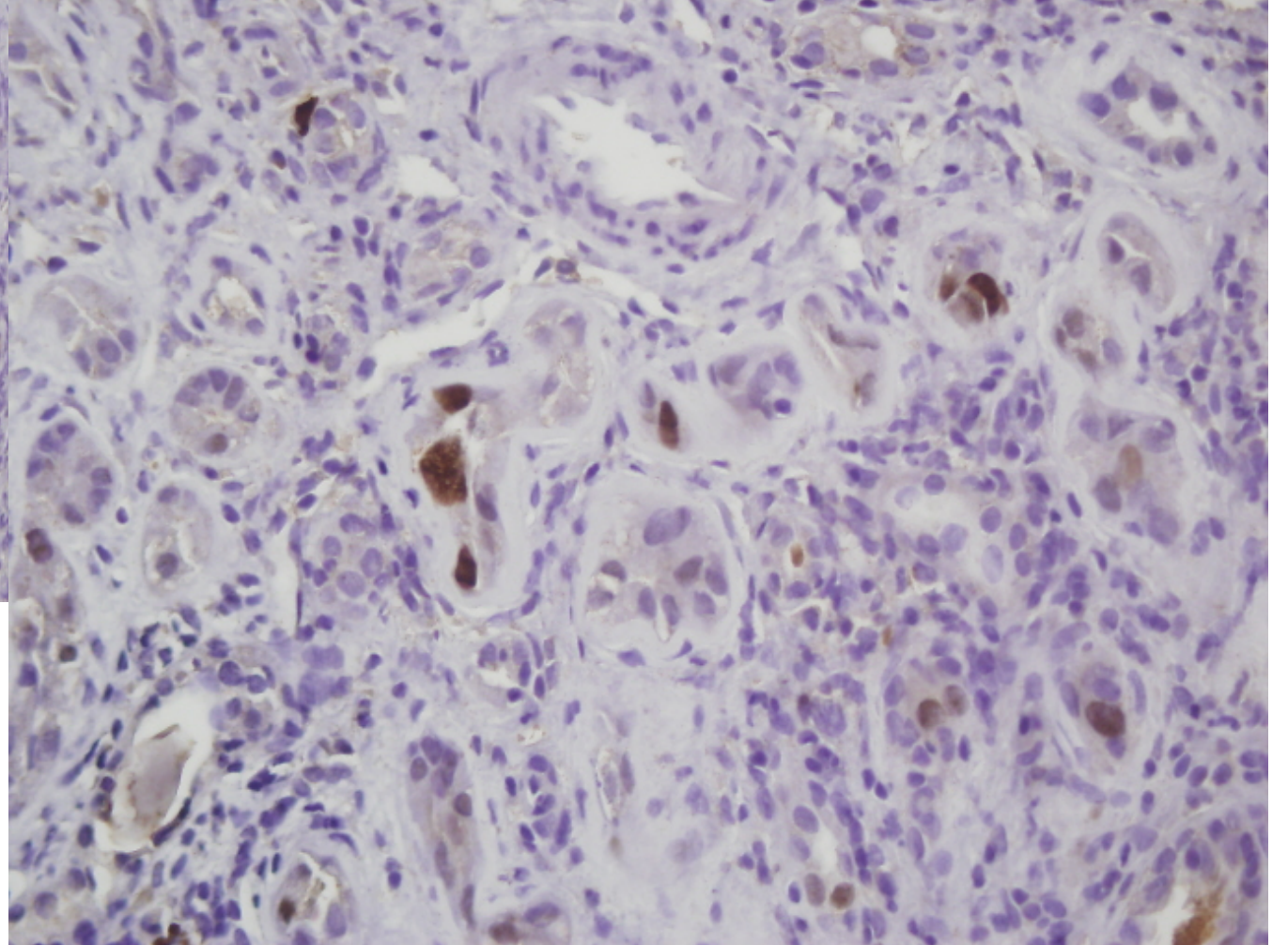


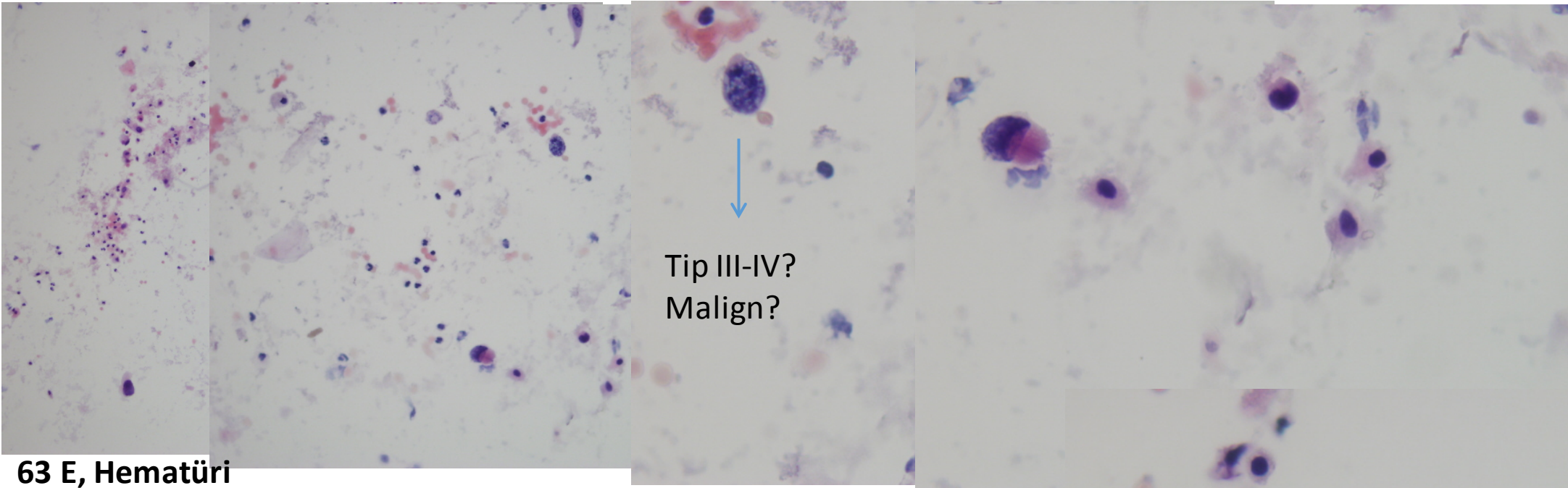
Pseudokresent
Nadiren

1979-13



Fokal tutulum iğne Bx'de
problem



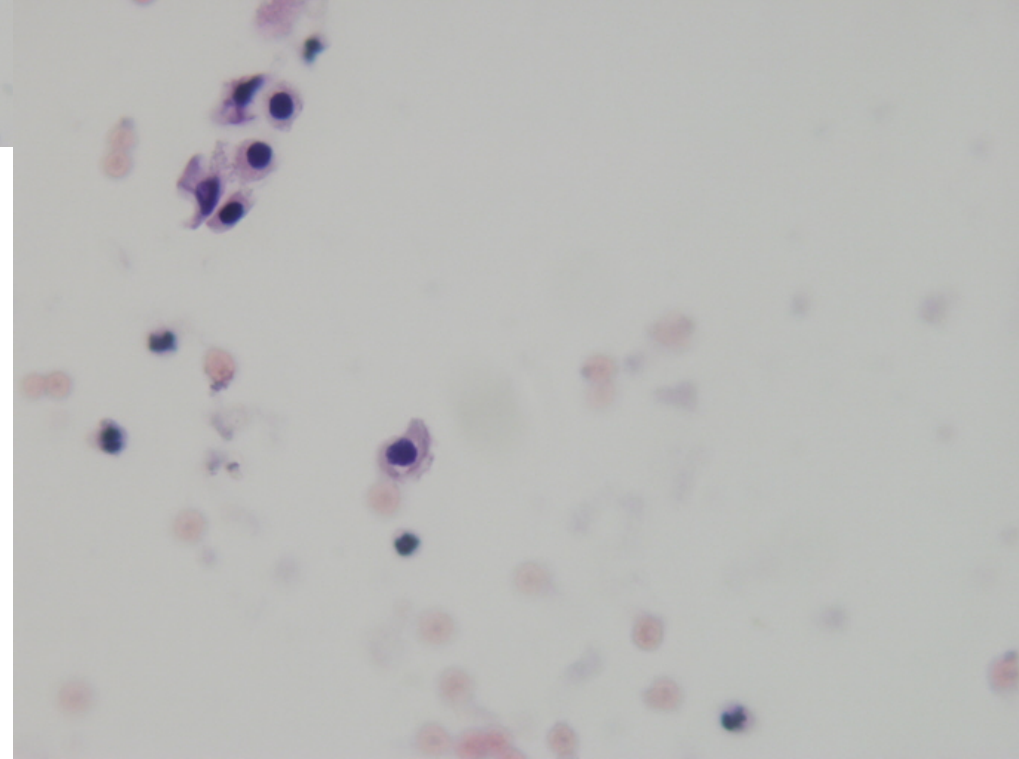


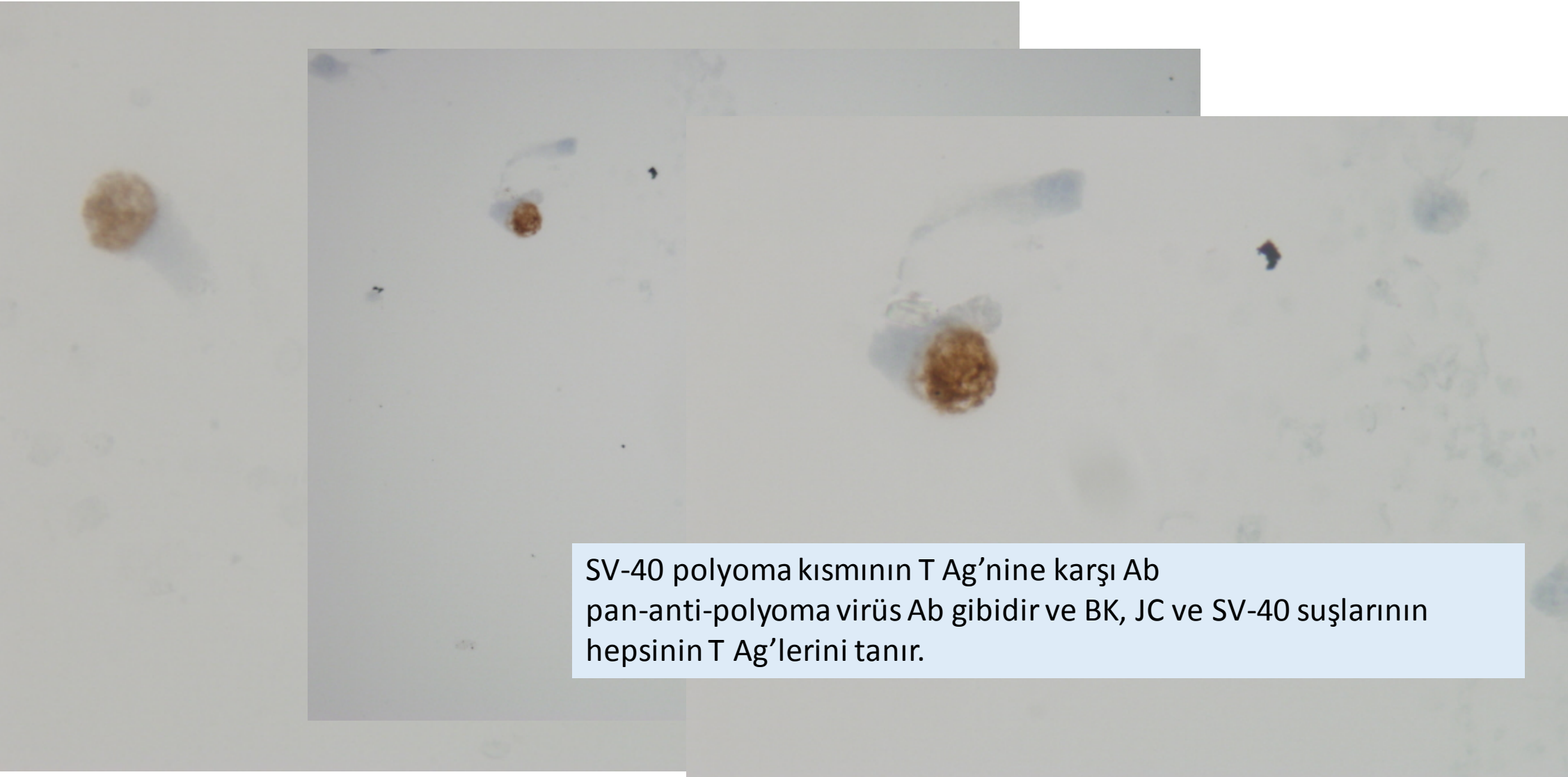
**63 E, Hematüri
Nativ**

İmmunkomponent kişilerde nativ **böbrekten** decoy dökülmez

PVN'de hematüri ve proteinüri tipik olarak yoktur

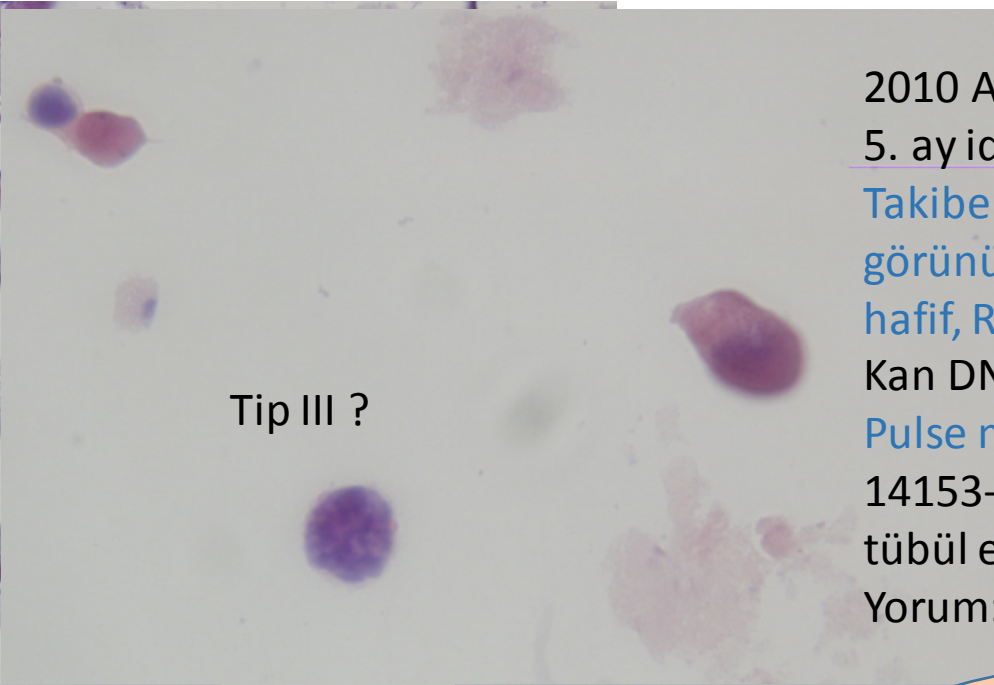
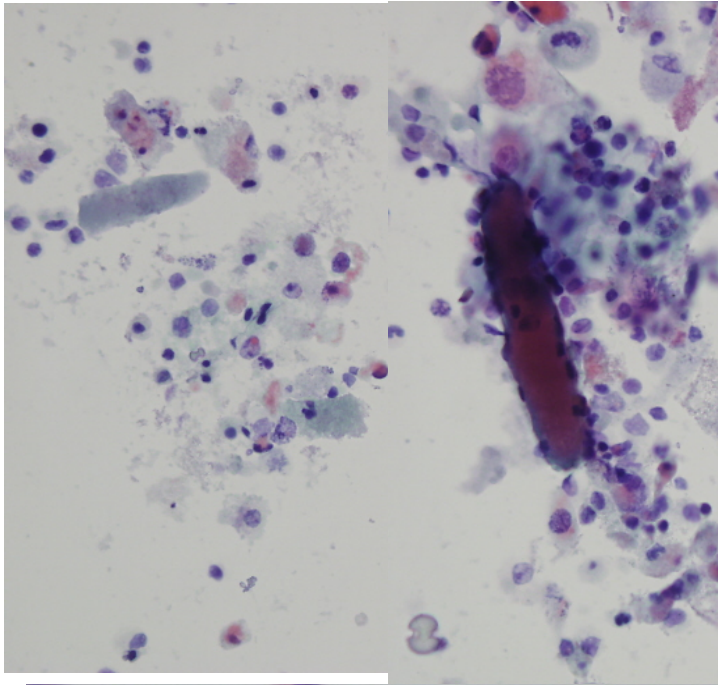
Sağlıklı kişide İmmünsüpresyonda hafif zafiyet durumunda bile geçici, asemptomatik ve kendi kendini sınırlayan aktivasyonlar olabilir.





SV-40 polyoma kısmının T Ag'ine karşı Ab
pan-anti-polyoma virüs Ab gibidir ve BK, JC ve SV-40 suşlarının
hepsinin T Ag'lerini tanır.

Hematüri...Hastanın taşı çıktı.
1 ayın sonunda idrarda decoy
negatif oldu.



2010 Aralık Tx, 9 E

5. ay idrar örneği: Decoy kuşkulu

Takiben Bx (1): Viral inklüzyon düşündüren görünüm ama SV-40 (-). Tübülit ve İE (+), PTK hafif, Rejeksiyon dışlanamaz

Kan DNA ve Anti-CMV (-)

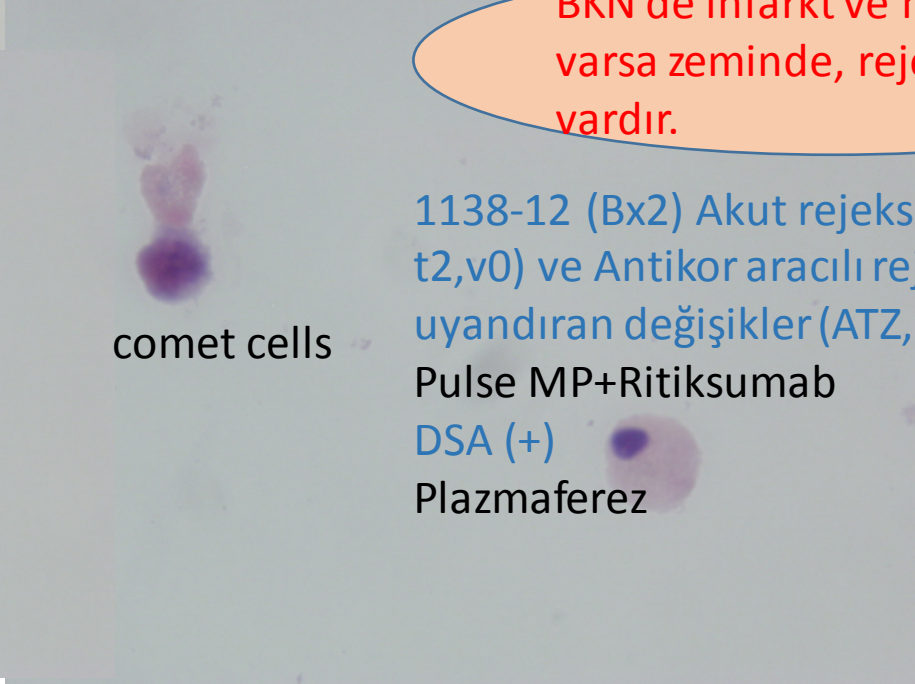
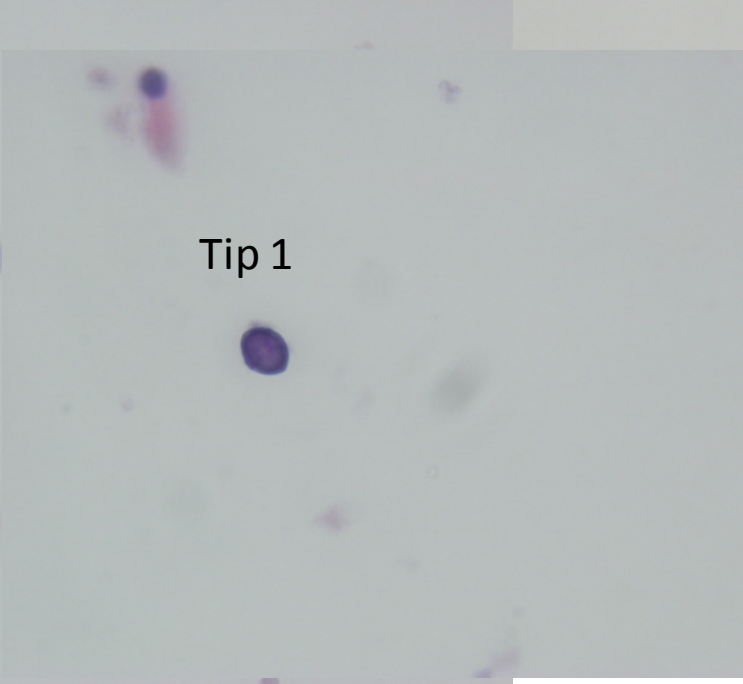
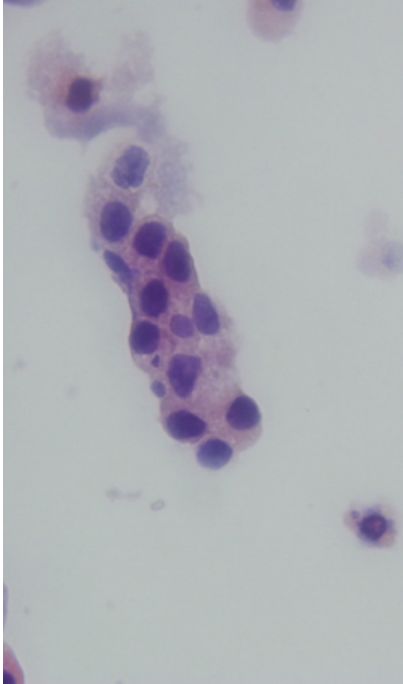
Pulse metilprednizolon

14153-11 (Bu sitoloji), Çok sayıda decoy, tübül epitel hücreleri

Yorum: Rejeksiyon dışlanamaz

Tip III ?

BKN'de infarkt ve hemoraji varsa zeminde, rejeksiyon vardır.



Tip 1

comet cells

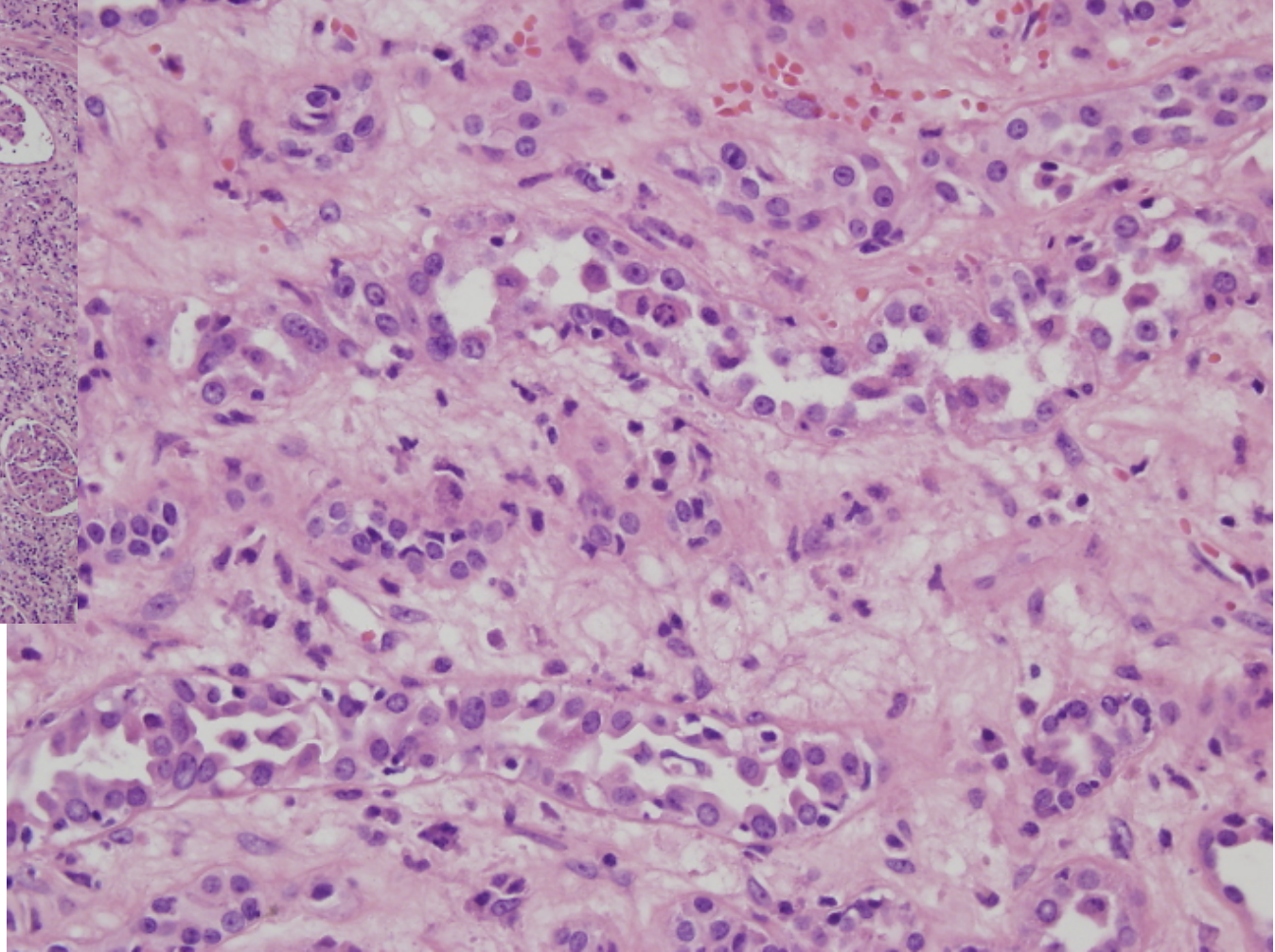
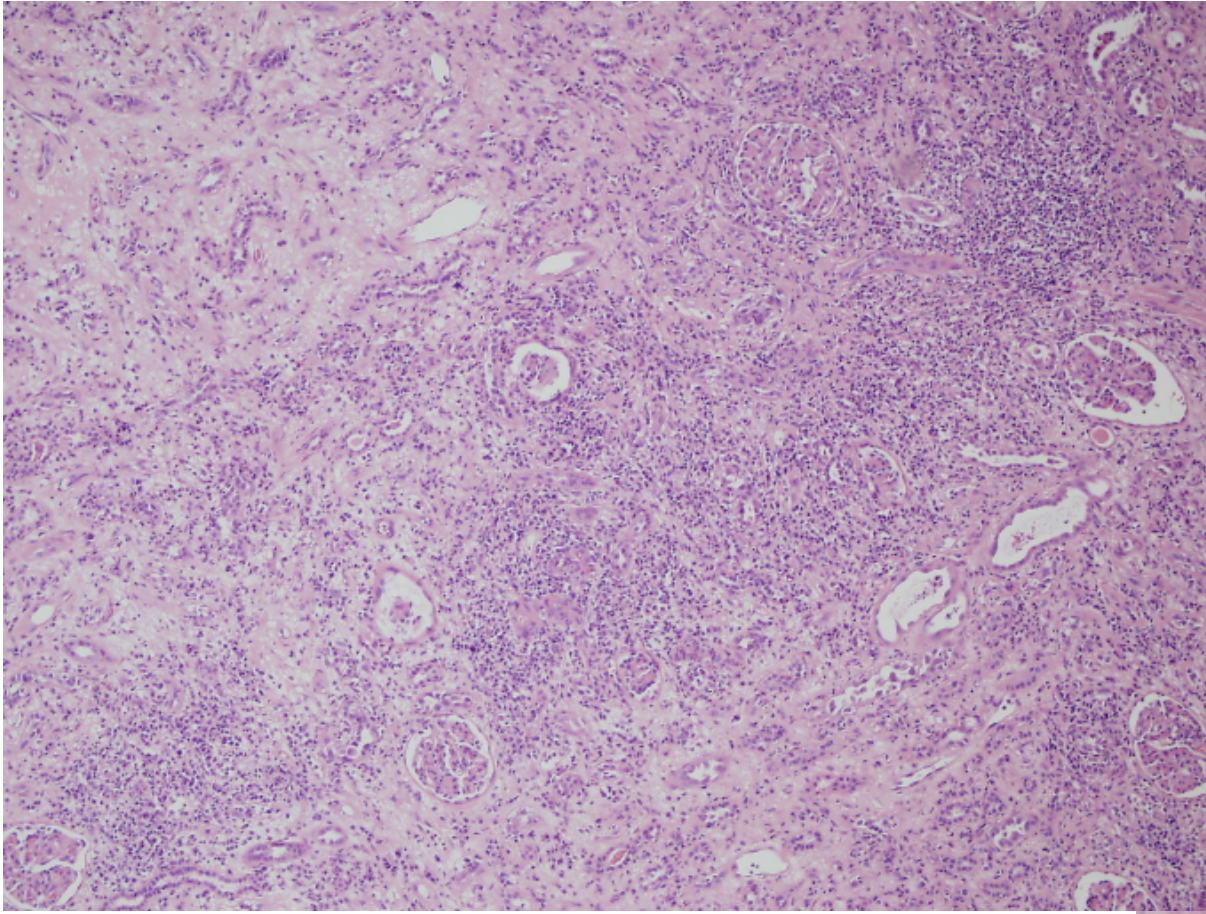
1138-12 (Bx2) Akut rejeksiyon Tip 1A (i1-3, t2,v0) ve Antikor aracılı rejeksiyon kuşkusu uyandıran değişiklikler (ATZ, PTK) SV40= (-)

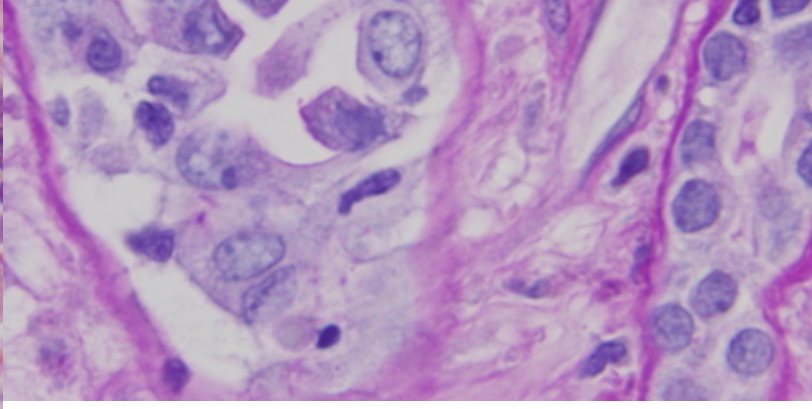
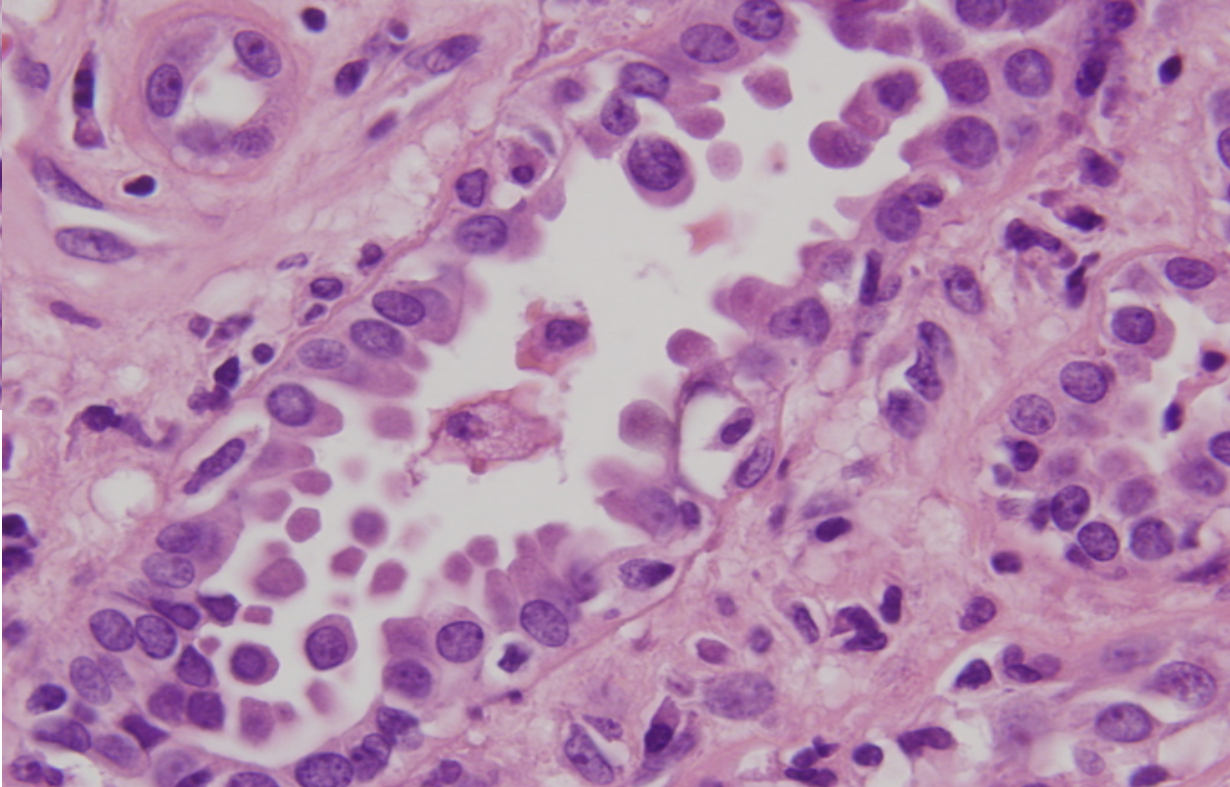
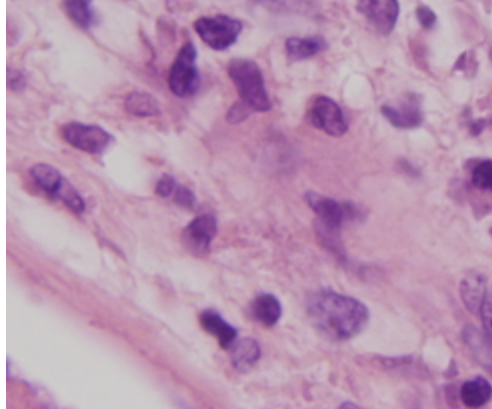
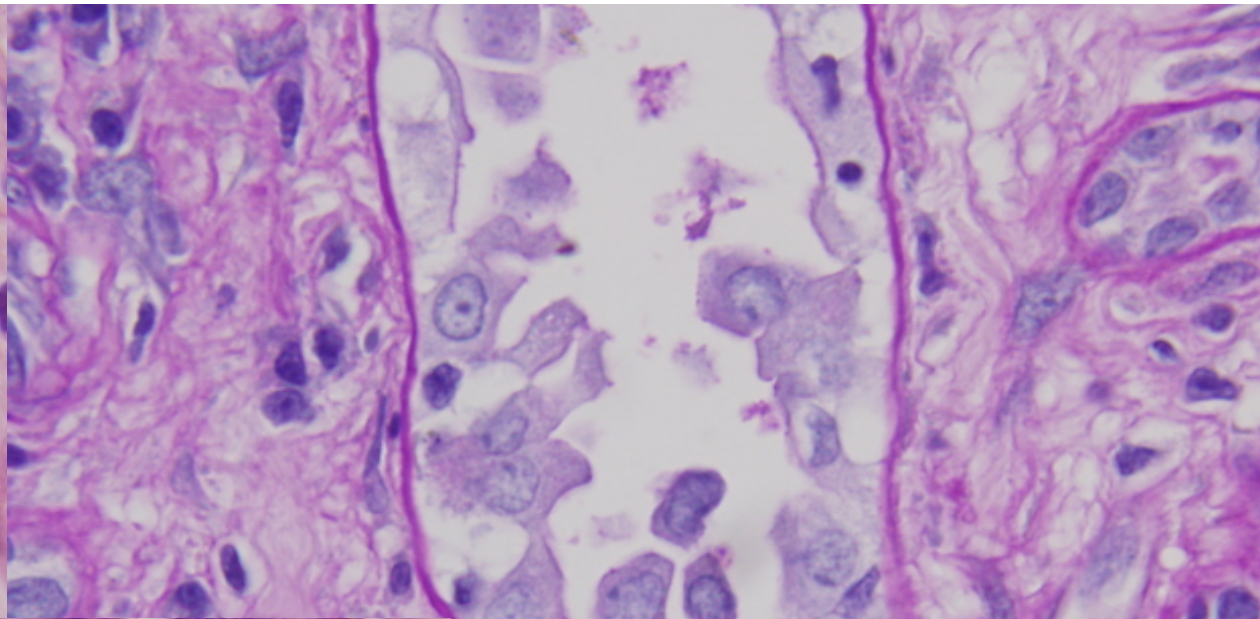
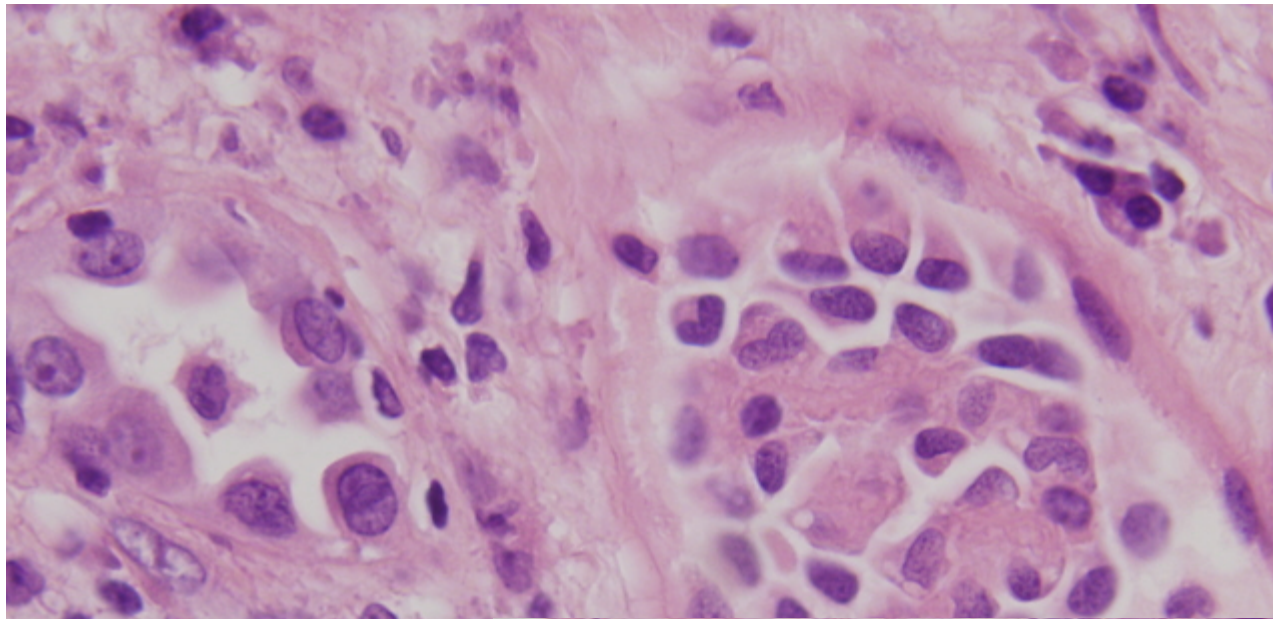
Pulse MP+Ritiksumab

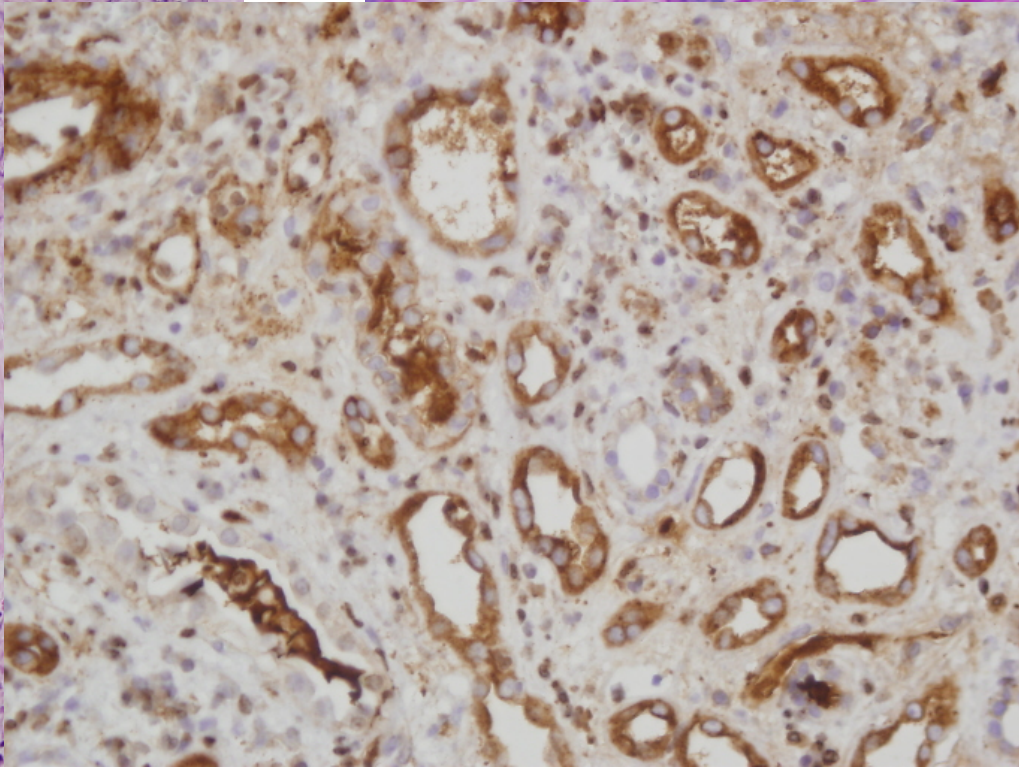
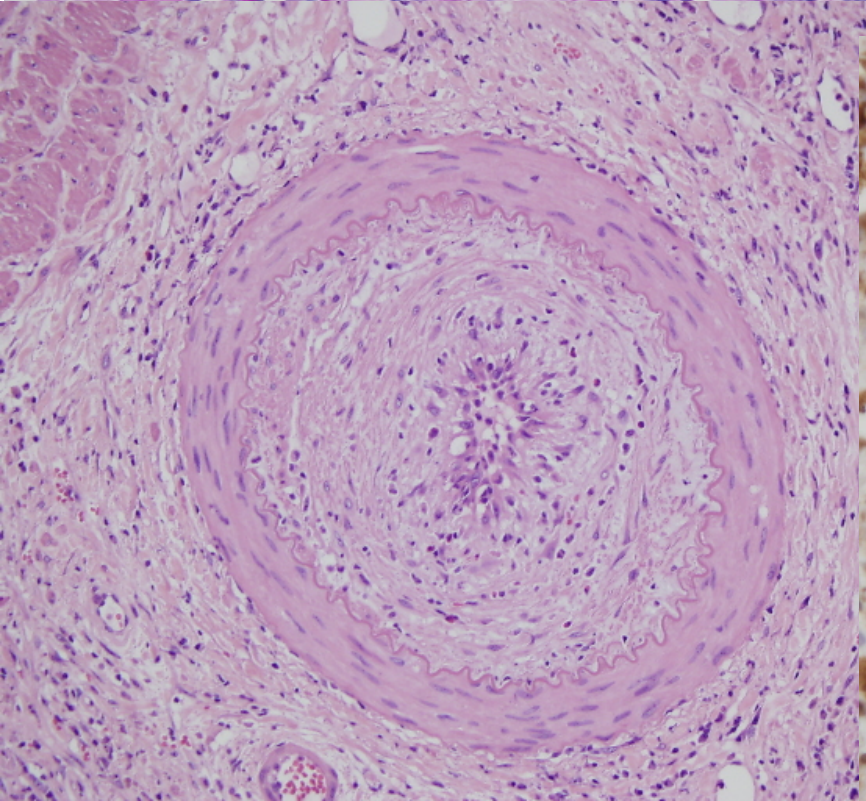
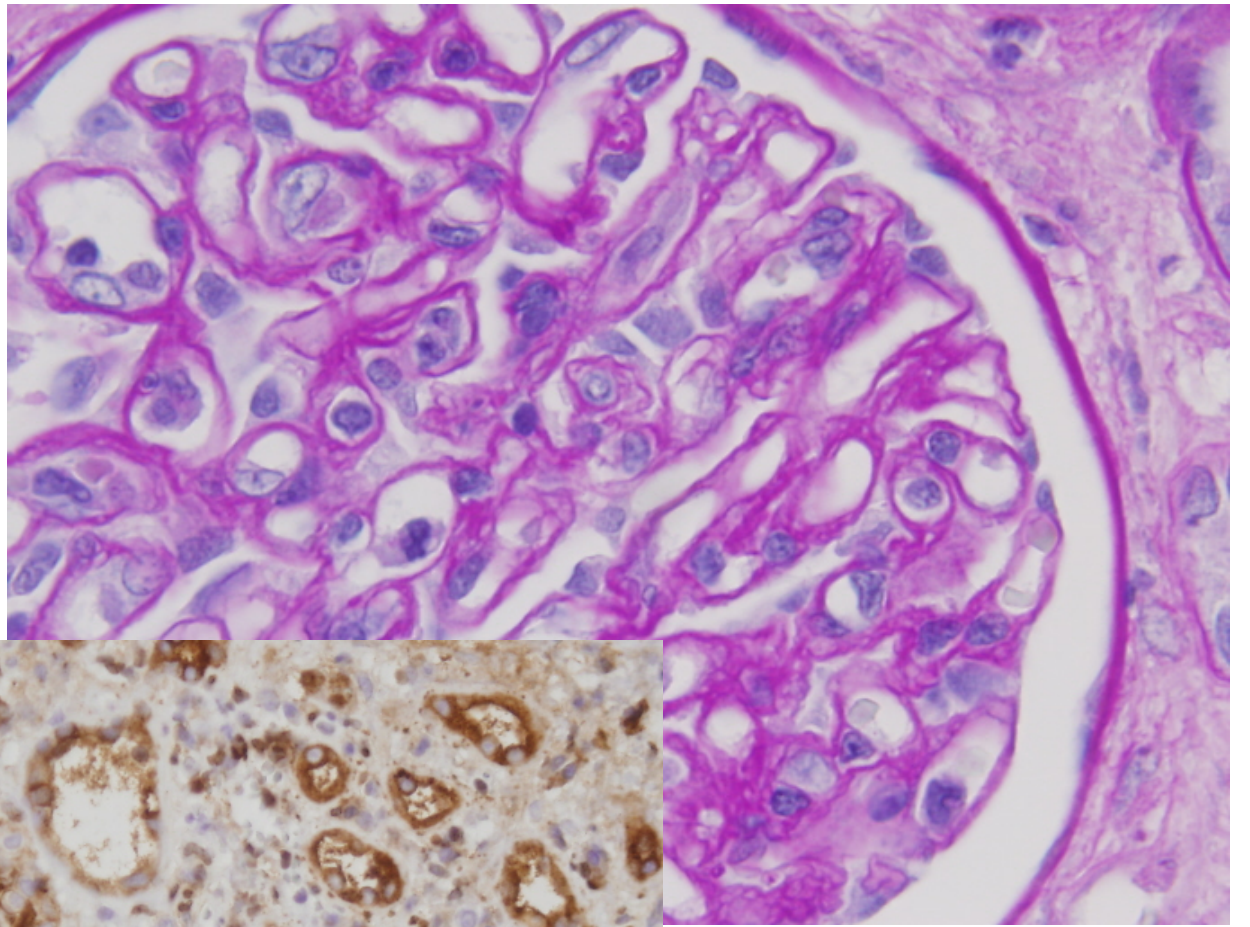
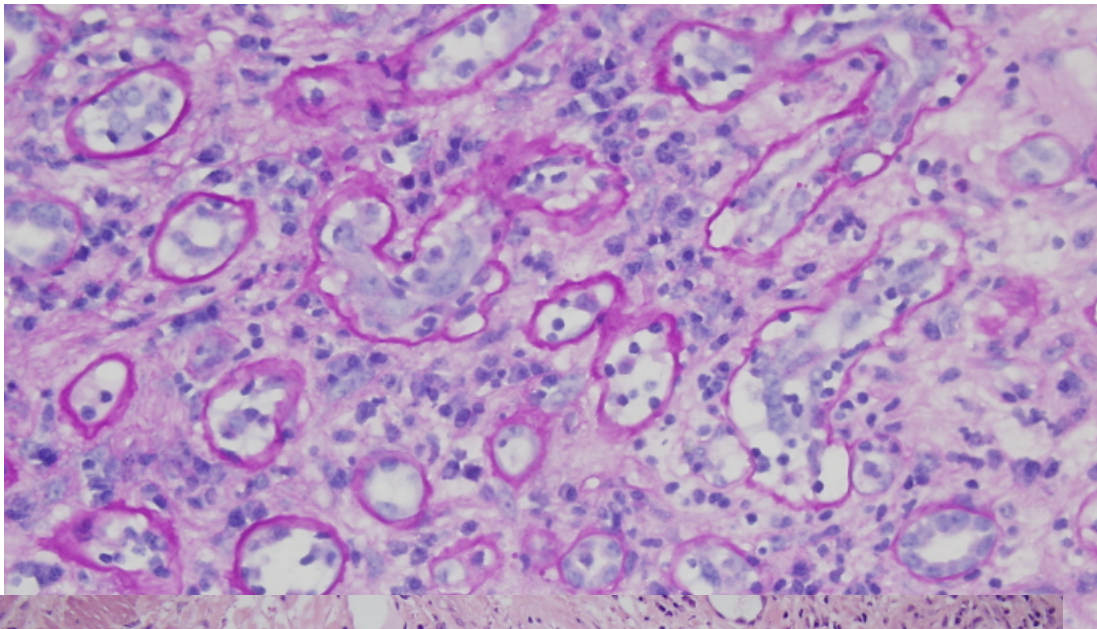
DSA (+)

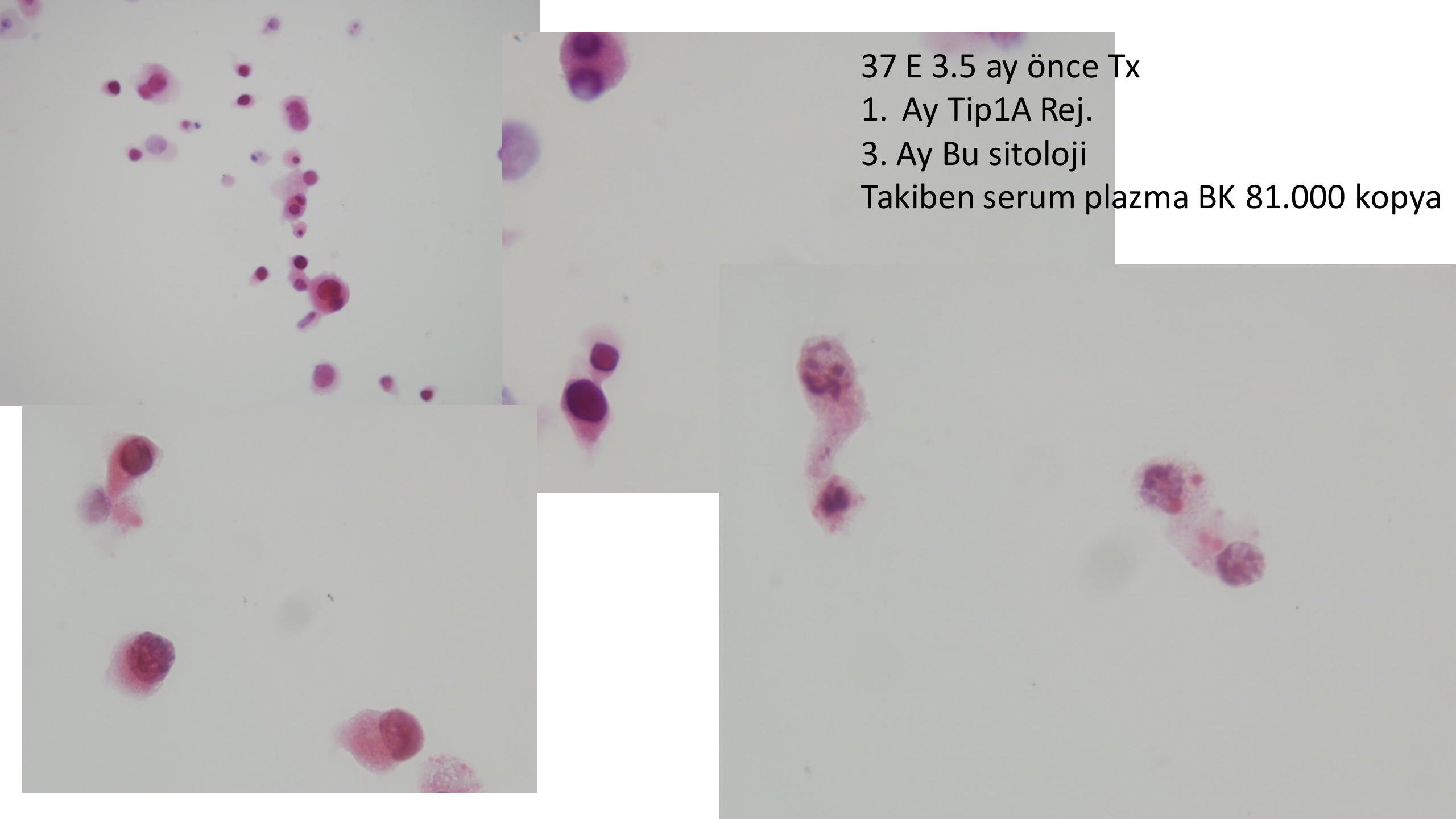
Plazmaferez

Graft nefrektomi
(1 yıl içinde Sellüler + AMR ve
injlüzyonlar?? = Graft kaybı)







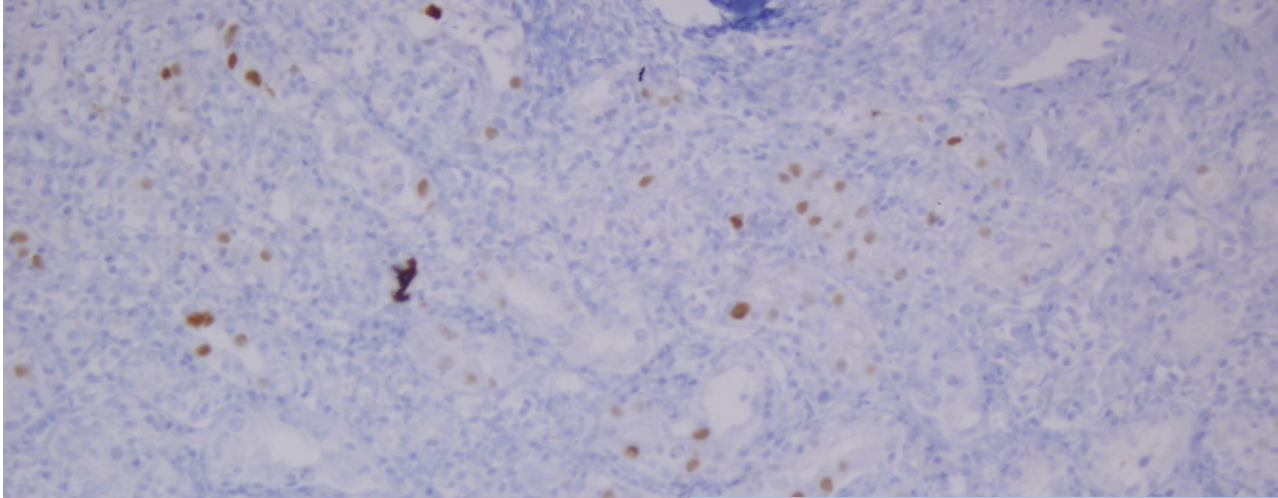
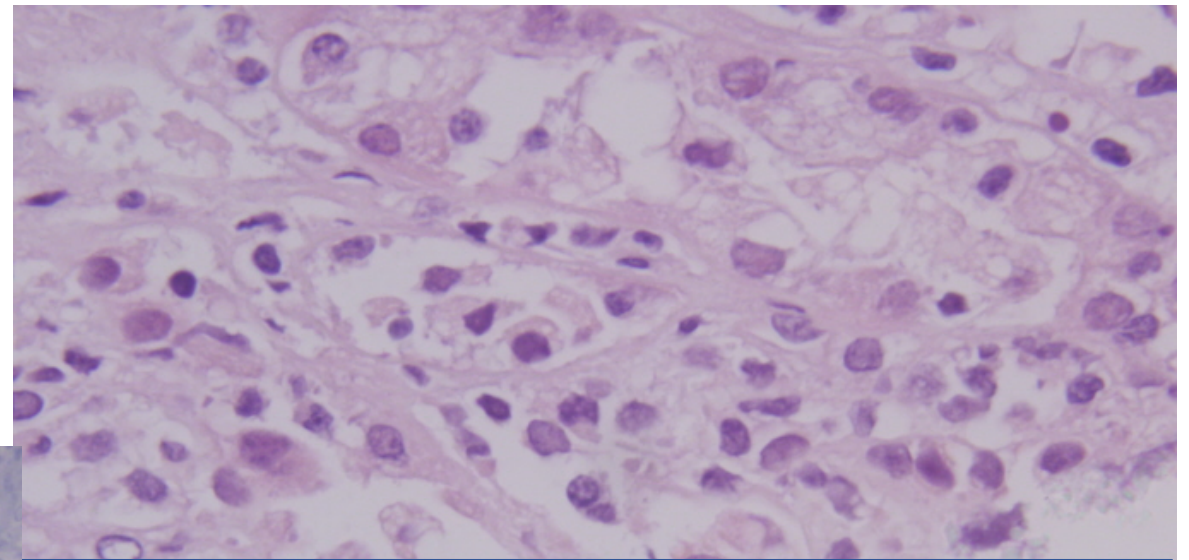
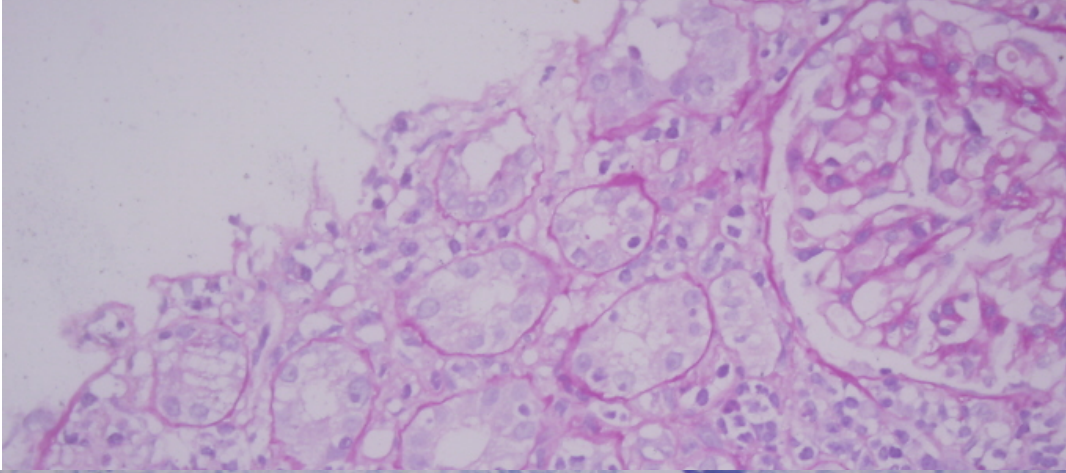


37 E 3.5 ay önce Tx

1. Ay Tip1A Rej.

3. Ay Bu sitoloji

Takiben serum plazma BK 81.000 kopya



İmmünosüpresif tedavisinde (MMF, CNI) doz azaltımına gidildi.

Ağızdan TMP-SMX ve kinolon tedavisi uygulandı.

Klinik izlemde serum Cr düzeyinde değişme olmadı.

Ocak 2015: BK-DNA negatif

BKN'de Histolojik derecelendirme

	Maryland	American ST	Banff 2009
Stage A	Değişken sayıda enfekte hücre Değişken Tübül zedelenme (TZ) İnterstisyel zedelenme yok/minimal enflamasyon	Sitopatik etki < %25 İnterstisyel zedelenme yok/minimal enflamasyon	Değişken sayıda enfekte hücre Tübül epitel Hc zedelenmesi yok/minimal
Stage B	Değişken sayıda enfekte hücre Herhangi bir oranda TZ Anlamlı enflamasyon (B1,B2,B3)	Maryland'e Benzer B'ler ile korele TA ve İF eklenir.	Tübül epitel hücre nekrozu/lizis Denüdasyon
Stage C	Değişken sayıda enfekte hücre Herhangi bir oranda TZ >%50 İF/TA (kor)	Maryland ile aynı	Herhangi bir oranda TZ İF >%50 (korteks)

Erken Evre (Stage A) tanı 8-9 ay civarı. Tedaviye yanıt ve takiplerde stabilite yüksek

Florid PVN (Stage B) tanı 15-16 ay civarı. Tübülit olabilir.

Stage C (geç evre): Belirgin İF/TA

- Tedavi

- İmmünsüpresyonun azaltılması

- Beraberinde rejeksiyon var ise rejeksiyon tedavisini takiben antiviral

- Re Tx'da PVN %12 bildirilmiş



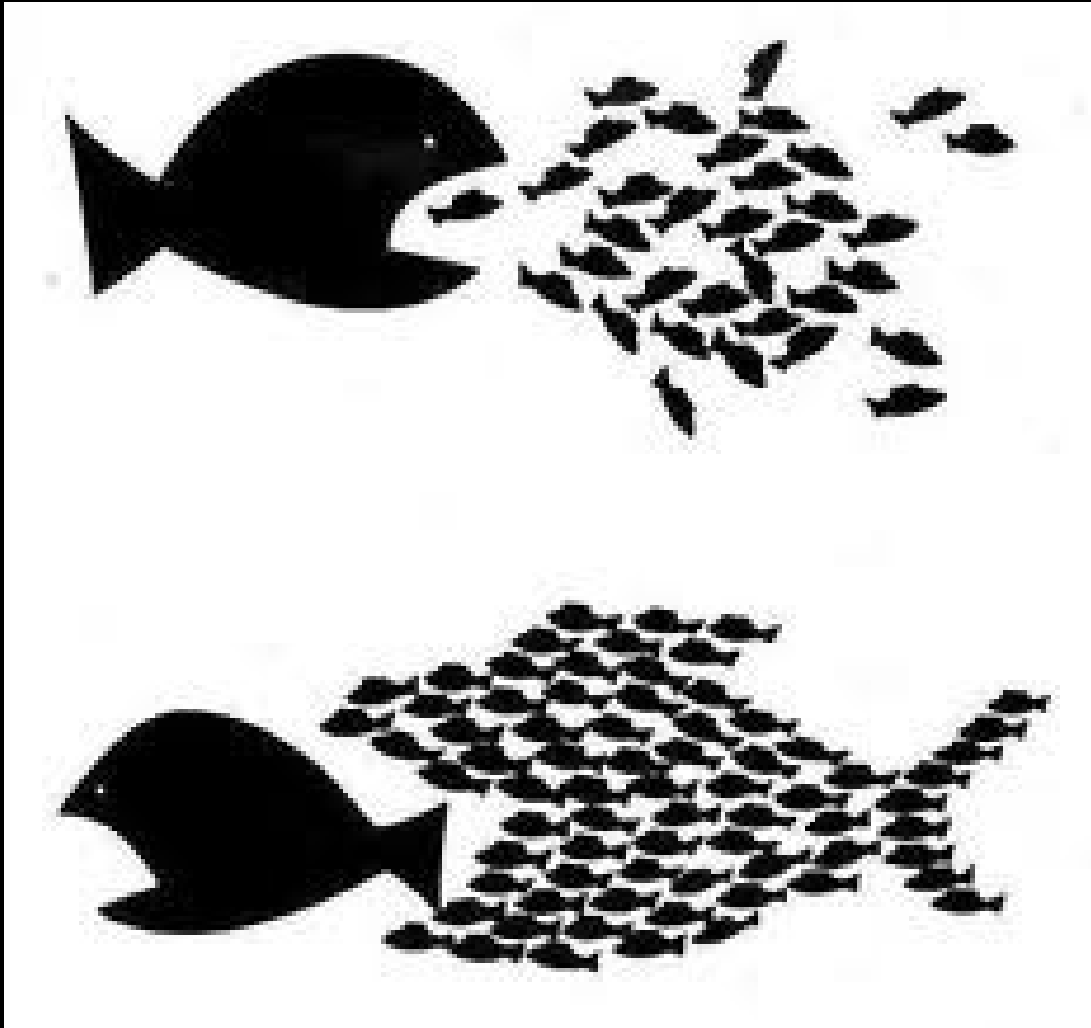
- Erken evrede sadece medüllada toplayıcı duktuslarda olabilir

Bx mümkünse medülla içersin

- Fokal tutulum tipik

Mümkünse 2 kor Bx

- T Ag'i abondan olarak erken evrede eksprese edildiğinden geç evre decoylar negatif olabilir.



- Reaktivasyon gösteren virüs renal tübüler lizise yol açar
 - Bu durum klinikte akut renal disfonksiyona yol açar
 - Viüri; İdrarda enfekte hücre ve virionlar idrar sitolojisi veya moleküler olarak tespit edilebilir
 - Şiddetli ATN sonucu tübül bazal membranı yıkılır ise lümene dökülmüş olan virionlar/virüs proteinleri PTKler aracılığı ile kan dolaşımına katılı=viremi
 - Tübüler zedelenmenin yol açtığı interstisiyel enflamasyon aut rejeksiyon ile karışabilir
 - Sürekli tübüler zedelenme ve interstisiyel enflamasyon zamanla interstisiyel fibrozise yol açar